

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
RINVOQ 30 mg forðatöflur
RINVOQ 45 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

RINVOQ 15 mg forðatöflur

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi

RINVOQ 30 mg forðatöflur

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 30 mg af upadacitinibi.

RINVOQ 45 mg forðatöflur

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 45 mg af upadacitinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla

RINVOQ 15 mg forðatöflur

Fjólubláar 14 x 8 mm, ílangar og tvíkúptar forðatöflur með „a15“ áprentað á annarri hliðinni.

RINVOQ 30 mg forðatöflur

Rauðar 14 x 8 mm, ílangar og tvíkúptar forðatöflur með „a30“ áprentað á annarri hliðinni.

RINVOQ 45 mg forðatöflur

Gular eða yrjóttar gular 14 x 8 mm, ílangar og tvíkúptar forðatöflur með „a45“ áprentað á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki

RINVOQ er ætlað til meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri virkri iktsýki hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með ófullnægjandi svörun við eða þola ekki eitt eða fleiri sjúkdómstempandi gigtarlyf. RINVOQ má nota sem einlyfjameðferð eða í samsetningu með metotrexati.

Sóraliðagigt

RINVOQ er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með ófullnægjandi svörun við eða þola ekki eitt eða fleiri sjúkdómstempandi gigtarlyf. RINVOQ má nota sem einlyfjameðferð eða í samsetningu með metotrexati.

Áslægur hryggbólgujúkdómur (axial spondyloarthritis)

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hrygggigt samkvæmt röntgengreiningu (nr-axSpA)

RINVOQ er ætlað til meðferðar við alvarlegum áslægum hryggbólgujúkdómi hjá fullorðnum án vísbendinga um hrygggigt samkvæmt röntgengreiningu en með hlutlæg bólgueinkenni með hækkun á C-reactive próteini (CRP) og/eða samkvæmt segulóm skoðun (MRI), sem hafa ekki svarað meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) á fullnægjandi hátt.

Hrygggigt (áslægur hryggbólgujúkdómur með hrygggigt samkvæmt röntgengreiningu)

RINVOQ er ætlað til meðferðar við virkri hrygggigt hjá fullorðnum sjúklingum sem eru með ófullnægjandi svörun við hefðbundinni meðferð.

Ofnæmishúðbólga

RINVOQ er ætlað til meðferðar við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri ofnæmishúðbólgu hjá fullorðnum 12 ára og eldri sem koma til greina fyrir altæka meðferð.

Sáraristilbólga

RINVOQ er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsvirka til mjög virka sáraristilbólgu sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að sýna svörun eða ekki þolað hefðbundna meðferð eða meðferð með lífefnalyfi.

Crohns sjúkdómur

RINVOQ er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsvirkan til mjög virkan Crohns sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að sýna svörun eða ekki þolað hefðbundna meðferð eða meðferð með lífefnalyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með upadacitinibi skal hafin af og vera undir eftirliti sérfræðings með reynslu í greiningu og meðferð á sjúkdómum sem upadacitinib er ráðlagt við.

Skammtar

Iktsýki, sóraliðagigt og áslægur hryggbólgujúkdómurRáðlagður skammtur upadacitinibs er 15 mg einu sinni á sólarhring.

Íhuga á stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með áslægan hryggbólgujúkdóm sem hafa ekki sýnt klíniska svörun eftir 16 vikna meðferð. Sumir sjúklingar sem eru með hlutasvörun í byrjun geta síðan sýnt framfarir við áframhaldandi meðferð lengur en í 16 vikur.

Ofnæmishúðbólga

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur upadacitinibs er 15 mg eða 30 mg einu sinni á sólarhring allt eftir ástandi hvers sjúklings fyrir sig.

- Skammtur með 15 mg er ráðlagður hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á bláæðasegareki (VTE), alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar (MACE) og illkynja sjúkdómum (sjá kafla 4.4).
- Skammtur með 30 mg einu sinni á sólarhring getur verið viðeigandi hjá sjúklingum með mikla sjúkdómsbyrði sem eru ekki í aukinni hættu á bláæðasegareki, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar og illkynja sjúkdómum (sjá kafla 4.4) eða hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun við 15 mg einu sinni á sólarhring.
- Nota skal minnsta skammt sem virkar til að viðhalda svörun.

Fyrir sjúklinga 65 ára og eldri er ráðlagður skammtur 15 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Unglingar (frá 12 til 17 ára)

Ráðlagður skammtur upadacitinibs er 15 mg einu sinni á sólarhring hjá unglíngum sem vega minnst 30 kg.

Samhliða staðbundnar meðferðir

Nota má upadacitinib með eða án barkstera til staðbundinnar meðferðar. Nota má calcineurin-hemla til staðbundinnar meðferðar á viðkvæm svæði eins og andlit, háls, í húðfellingum og á svæði umhverfis kynfæri.

Íhuga skal að stöðva upadacitinib meðferð hjá sjúklingum sem hafa engan meðferðarávinning eftir 12 vikna meðferð.

Sáraristilbólga

Innleiðsla

Ráðlagður innleiðsluskammtur af upadacitinibi er 45 mg einu sinni á sólarhring í 8 vikur. Hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið nægan ávinning af meðferð í viku 8 má halda áfram að gefa upadacitinib 45 mg einu sinni á sólarhring í 8 vikur til viðbótar (sjá kafla 4.8 og 5.1). Notkun upadacitinibs skal hætt hjá sjúklingum sem sýna engan ávinning af meðferð eftir 16 vikur.

Viðhald

Ráðlagður viðhaldsskammtur af upadacitinibi er 15 mg eða 30 mg einu sinni á sólarhring, allt eftir ástandi hvers sjúklings fyrir sig:

- Skammtur með 15 mg er ráðlagður hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á bláæðasegareki (VTE), alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar (MACE) og illkynja sjúkdómum (sjá kafla 4.4).

- Skammtur með 30 mg einu sinni á sólarhring getur verið viðeigandi hjá sumum sjúklingum, svo sem þeim sem eru með mikla sjúkdómsbyrði eða þurfa á 16 vikna innleiðslumeðferð að halda sem eru ekki í aukinni hættu á bláæðasegareki, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar og illkynja sjúkdómum (sjá kafla 4.4) eða hjá sjúklingum sem ekki fá nægan ávinning af meðferð með 15 mg einu sinni á sólarhring.
- Nota skal minnsta skammt sem virkar til að viðhalda svörun.

Fyrir sjúklinga 65 ára og eldri er ráðlagður skammtur 15 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með upadacitinibi má draga úr og/eða hætta gjöf barkstera í samræmi við hefðbundna meðferð.

Crohns sjúkdómur

Innleiðing

Ráðlagður innleiðingarskammtur af upadacitinibi er 45 mg einu sinni á sólarhring í 12 vikur. Hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið nægan ávinning af meðferð eftir fyrstu 12 vikna innleiðinguna, má íhuga áframhaldandi innleiðingu í 12 vikur til viðbótar með 30 mg skammti einu sinni á sólarhring. Hjá þessum sjúklingum skal hætta meðferð með upadacitinibi ef ekkert bendir til ávinnings af meðferð eftir 24 vikna meðferð.

Viðhald

Ráðlagður viðhaldsskammtur af upadacitinibi er 15 mg eða 30 mg einu sinni á sólarhring, allt eftir ástandi hvers sjúklings fyrir sig:

- Skammtur sem er 15 mg er ráðlagður hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á bláæðasegareki (VTE), alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar (MACE) og illkynja sjúkdómum (sjá kafla 4.4).
- Skammtur sem er 30 mg einu sinni á sólarhring getur verið viðeigandi hjá sumum sjúklingum, svo sem þeim sem eru með mikla sjúkdómsbyrði, eru ekki í aukinni hættu á bláæðasegareki, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar og illkynja sjúkdómum (sjá kafla 4.4) og hjá sjúklingum sem ekki fá nægan ávinning af meðferð með 15 mg einu sinni á sólarhring.
- Nota skal minnsta virkan skammt til að viðhalda svörun.

Fyrir sjúklinga 65 ára og eldri er ráðlagður viðhaldsskammtur 15 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum sem hafa svarað meðferð með upadacitinibi má draga úr og/eða hætta gjöf barkstera í samræmi við hefðbundna meðferð.

Milliverkanir

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu og Crohns sjúkdóm sem fá öfluga cýtókróm P450 (CYP) 3A4-hemla (t.d. ketoconazol, clarithromycin) er ráðlagður innleiðsluskammtur 30 mg einu sinni á sólarhring og ráðlagður viðhaldsskammtur er 15 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.5).

Upphaf meðferðar

Ekki skal hefja meðferð hjá sjúklingum með heildarfjölda eítílfrumna (ALC) sem er $< 0,5 \times 10^9$ frumur/l, heildarfjölda daufkyrninga (ANC) sem er $< 1 \times 10^9$ frumur/l eða eru með hemóglóbínigildi (Hb) sem eru < 8 g/dl (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðferðarhlé

Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal gera hlé á meðferðinni þangað til stjórn hefur náðst á sýkingunni.

Það gæti verið þörf á að gera hlé á meðferðinni til þess að meðhöndla óeðlilegar rannsóknaniðurstöður eins og lýst er í töflu 1.

Tafla 1 Rannsóknaniðurstöður og leiðbeiningar um eftirlit

Mæling á rannsóknarstofu	Aðgerð	Leiðbeiningar um eftirlit
Heildarfjöldi daufkyrninga	Gera skal hlé á meðferð ef heildarfjöldi daufkyrninga er $< 1 \times 10^9$ frumur/l og síðan má byrja aftur þegar heildarfjöldi daufkyrninga fer aftur yfir þetta gildi	Meta við upphafsgildi og síðan eigi síðar en 12 vikum eftir upphaf meðferðar. Eftir það skal meta í samræmi við meðhöndlun hvers sjúklings.
Heildarfjöldi eítílfrumna	Gera skal hlé á meðferð ef heildarfjöldi eítílfrumna er $< 0,5 \times 10^9$ frumur/l og síðan má byrja aftur þegar heildarfjöldi eítílfrumna fer aftur yfir þetta gildi	
Hemóglóbín	Gera skal hlé á meðferð ef hemóglóbín er < 8 g/dl og síðan má byrja aftur þegar hemóglóbín fer aftur yfir þetta gildi	
Lifrartransamínasar	Gera skal tímabundið hlé á meðferð ef grunur liggur á lifrarskaða af völdum lyfja	Meta við upphafsgildi og síðan í samræmi við hefðbundna meðferð sjúklings.
Blóðfitur	Meðhöndla á sjúklinga í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar fyrir blóðfituhækkun	Meta 12 vikum eftir að meðferð er hafin og síðan í samræmi við alþjóðlegar klínískar leiðbeiningar fyrir blóðfituhækkun

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Iktsýki, sóraliðagigt og áslægur hryggbólgujúkdómur

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá sjúklingum sem eru 75 ára og eldri.

Ofnæmishúðbólga

Við ofnæmishúðbólgu eru stærri skammtar en 15 mg einu sinni á sólarhring ekki ráðlagðir hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 4.8).

Sáraristilbólga og Crohns sjúkdómur

Við sáraristilbólgu og Crohns sjúkdómi er ekki mælt með stærri skömmtum en 15 mg einu sinni á sólarhring til viðhaldsmeðferðar hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 4.8). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun upadacitinibs hjá sjúklingum 75 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Það eru takmarkaðar upplýsingar um notkun upadacitinibs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Upadacitinib á að nota með varúð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eins og lýst er í töflu 2. Notkun upadacitinibs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi hefur ekki verið rannsökuð og því er ekki mælt með notkun þess hjá slíkum sjúklingum.

Tafla 2 Ráðlagður skammtur þegar um er að ræða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi^a

Ábending	Ráðlagður skammtur einu sinni á sólarhring
Iktsýki, sóraliðagigt, áslægur hryggbólgujúkdómur, ofnæmishúðbólga	15 mg
Sáraristilbólga, Crohns sjúkdómur	Innleiðsla: 30 mg
	Viðhald: 15 mg
^a áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) 15 til < 30 ml/mín./1,73 m ²	

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga (Child Pugh A) eða í meðallagi mikla (Child Pugh B) skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki skal nota upadacitinib hjá sjúklingum með verulega (Child Pugh C) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun RINVOQ hjá börnum yngri en 12 ára með ofnæmishúðbólgu. Engar upplýsingar liggja fyrir. Engar upplýsingar liggja fyrir um klíniska útsetningu hjá unglíngum < 40 kg (sjá kafla 5.2).

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun RINVOQ hjá börnum og unglíngum með iktsýki, sóraliðagigt, áslægan hryggbólgujúkdóm, sáraristilbólgu og Crohns sjúkdóm á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

RINVOQ á að taka inn einu sinni á sólarhring með eða án matar og það má taka á hvaða tíma dags sem er. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi og þær má ekki kljúfa, mylja né tyggja til þess að tryggja að allur skammturinn sé tekinn rétt.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virkir berklar eða virkar alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).
- Verulega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).
- Meðganga (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aðeins skal nota upadacitinib ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir handa sjúklingum:

- 65 ára og eldri;
- með sögu um æðahrönnunarsjúkdóma í hjarta og æðakerfi eða aðra áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. sjúklingar sem reykja eða hafa reykt í langan tíma);
- með áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdómur eða saga um illkynja sjúkdóm)

Notkun handa sjúklingum eldri en 65 ára

Með hliðsjón af aukinni hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar, illkynja sjúkdómum, alvarlegum sýkingum og dauðsföllum af öllum orsökum hjá sjúklingum 65 ára og eldri er höfð í huga, eins og fram kom í stórrí slembiraðaðri rannsókn á tofacitinibi (annar Janus-kínasa (JAK) hemill) skal aðeins nota upadacitinib hjá þessum sjúklingum ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir.

Hjá sjúklingum 65 ára og eldri er aukin hættu á aukaverkunum með upadacitinibi 30 mg einu sinni á sólarhring. Af þeim sökum er ráðlagður skammtur fyrir langtímanotkun hjá þessum sjúklingahópi 15 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ónæmisbælandi lyf

Samhliða notkun með öðrum öflugum ónæmisbælandi lyfjum eins og azathioprini, 6-mercaptopurini, ciclosporini, tacrolimusi, sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum eða öðrum JAK-hemlum hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum og er þar af leiðandi ekki ráðlögð vegna þess að ekki er hægt að útiloka hættuna á viðbótarónæmisbælingu.

Alvarlegar sýkingar

Greint hefur verið frá alvarlegum og í sumum tilfellum lífshættulegum sýkingum hjá sjúklingum sem fá upadacitinib. Algengustu alvarlegu sýkingarnar sem greint var frá með upadacitinibi voru m.a. lungnabólga og húðbeðsbólga (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilfellum heilahimnubólgu vegna bakteríusýkingar og blóðsýkingu (sepsis) hjá sjúklingum sem fá upadacitinib. Á meðal tækifærissýkinga sem greint hefur verið frá með upadacitinibi eru berklar, ristill í mörgum húðgeirum (multidermatomal herpes zoster), hvítuveppasýking í munni/vélinda og sætumygla.

Ekki skal hefja upadacitinib meðferð hjá sjúklingum með virka, alvarlega sýkingu, þar með talið staðbundnar sýkingar.

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en upadacitinib meðferð er hafin hjá sjúklingum:

- með langvinna eða þraláta sýkingu
- sem hafa verið útsettir fyrir berklum
- með sögu um alvarlegar sýkingar eða tækifærissýkingar
- sem hafa haft búsetu á eða ferðast um svæði þar sem berklar eða sveppasýkingar eru landlæg, eða eru með undirliggjandi sjúkdóma sem geta gert þá næma fyrir sýkingum.

Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna sýkingar meðan á meðferð með upadacitinibi stendur og eftir að henni lýkur. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu eða tækifærissýkingu skal gera hlé á meðferð með upadacitinibi. Ef sjúklingur fær nýja sýkingu á meðan meðferð með upadacitinibi stendur skal framkvæma skjóta og nákvæma sjúkdómsgreiningu sem er viðeigandi hjá ónæmisbældum sjúklingi, hefja viðeigandi sýklalyfjameðferð, fylgjast náið með sjúklingnum og gera hlé á upadacitinib meðferðinni ef sjúklingurinn svarar ekki sýklalyfjameðferðinni. Þegar stjórn hefur náðst á sýkingunni, má hefja upadacitinib meðferð aftur.

Hærrí tíðni alvarlegra sýkinga kom fram með upadacitinibi 30 mg samanborið við upadacitinib 15 mg.

Þar sem tíðni sýkinga er almennt hærrí hjá öldruðum og sykursjúkum skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sykursjúkra. Hjá sjúklingum 65 ára og eldri skal aðeins nota upadacitinib ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir (sjá kafla 4.2).

Berklar

Skima á sjúklinga fyrir berklum áður en meðferð með upadacitinibi er hafin. Upadacitinib á ekki að gefa sjúklingum með virka berkla (sjá kafla 4.3). Íhuga skal meðferð við berklum áður en upadacitinib er gefið sjúklingum með áður ómeðhöndlaða dulda berklasýkingu eða sjúklingum með áhættuþætti fyrir berklasýkingu.

Ráðlagt er að ráðfæra sig við lækni með sérfræðipækkingu í meðhöndlun berkla til stuðnings við ákvörðunina um hvort viðeigandi sé að hefja meðferð við berklum fyrir einstaka sjúkling.

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna berkla, þar með talið sjúklingum sem mældust neikvæðir fyrir duldum berklum áður en meðferðin var hafin.

Endurvirkjun veiru

Greint var frá endurvirkjun veira í klínískum rannsóknum, þar með talið tilfellum endurvirkjunar herpes veiru (t.d. ristill) (sjá kafla 4.8). Hætta á ristli virðist vera hærrí hjá japönskum sjúklingum sem fengu meðferð með upadacitinibi. Ef sjúklingur fær ristil, skal íhuga að gera hlé á upadacitinib meðferðinni þangað til ástandið lagast.

Framkvæma á skimun fyrir lifrabólguveirum og viðhafa eftirlit með endurvirkjun áður en meðferð með upadacitinibi er hafin og á meðan henni stendur. Sjúklingar sem mældust jákvæðir fyrir lifrabólgu C mótefnum og lifrabólgu C veiru RNA voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Sjúklingar sem mældust jákvæðir fyrir lifrabólgu B yfirborðsmótefnavökum og lifrabólgu B veiru DNA voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Ef lifrabólgu B veiru DNA greinist meðan upadacitinib er notað skal leita ráðlegginga hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum.

Bólusetning

Engar upplýsingar liggja fyrir um svörum við bólusetningu með lifandi bóluefni hjá sjúklingum sem fá upadacitinib. Ekki er mælt með notkun lifandi, veiklaðs bóluefnis á meðan meðferð með upadacitinibi stendur né stuttu áður en hún er hafin. Áður en upadacitinib meðferð er hafin er mælt með því að bólusetja sjúklinginn, þar á meðal með fyrirbyggjandi bólusetningu gegn ristli, í samræmi við núgildandi leiðbeiningar um ónæmisadgerðir (sjá gögn um ónæmisglætt raðbrigða glýkóprótein-E bóluefni gegn ristli og óvirkjað fjölsykrutengt lungnabólguþakkeríubóluefni (pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine) (13-gilt, aðsogað) og notkun þess samhliða upadacitinibi í kafla 5.1).

Illkynja sjúkdómar

Greint hefur verið frá eitilfrumukrabbameini og öðrum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem fá JAK-hemla, þar á meðal upadacitinib.

Í stórrí slembiráðaðri rannsókn á tofacitinibi (annar JAK-hemill) með virkum samanburði hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum kom fram hærrí tíðni illkynja sjúkdóma með tofacitinibi, sérstaklega lungnakrabbamein, eitilfrumukrabbamein og húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli, samanborið við TNF-hemla.

Hærrí tíðni illkynja sjúkdóma kom fram með upadacitinibi 30 mg samanborið við upadacitinib 15 mg.

Aðeins skal nota upadacitinib hjá sjúklingum 65 ára og eldri, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt í langan tíma, eða sjúklingum með aðra áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdómur eða saga um illkynja sjúkdóm) ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Greint hefur verið frá húðkrabbameinum sem ekki eru sortuæxli hjá sjúklingum sem fengu upadacitinib (sjá kafla 4.8). Fram kom hærri tíðni húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli með upadacitinibi 30 mg samanborið við upadacitinib 15 mg. Regluleg húðskoðun er ráðlögð fyrir alla sjúklinga, sérstaklega þá með áhættuþætti fyrir húðkrabbameini.

Óeðlileg blóðgildi

Greint var frá heildarfjölda daufkyrninga $< 1 \times 10^9$ frumur/l, heildarfjölda eitifrumna $< 0,5 \times 10^9$ frumur/l og hemóglóbíni < 8 g/dl hjá ≤ 1 % sjúklinga í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Ekki skal hefja meðferð, eða gera skal á henni tímabundið hlé, hjá sjúklingum sem greinast með heildarfjölda daufkyrninga $< 1 \times 10^9$ frumur/l, heildarfjölda eitifrumna $< 0,5 \times 10^9$ frumur/l eða hemóglóbín < 8 g/l við hefðbundið eftirlit með sjúklingnum.

Rof í meltingarvegi

Tilkynnt var um tilfelli sarpbólgu og rofs í meltingarvegi í klínískum rannsóknum og eftir markaðsetningu (sjá kafla 4.8).

Upadacitinib ætti að nota með varúð hjá sjúklingum sem gætu verið í hættu á rofi í meltingarvegi (t.d. sjúklingar með sarpsjúkdóm eða sögu um sarpbólgu, eða sem eru að taka bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar, barkstera eða ópióíða). Sjúklingar með virkan Crohns sjúkdóm eru í aukinni hættu á að fá rof í meltingarvegi. Sjúklinga með ný merki eða einkenni í kviði ætti að meta tafarlaust til að hægt sé að greina sarpbólgu eða rof í meltingarvegi snemma.

Alvarleg hjarta- og æðaatvik

Alvarleg hjarta- og æðaatvik komu fram í klínískum rannsóknum á upadacitinibi.

Í stórri slembiraðaðri rannsókn á tofacitinibi (annar JAK-hemill) með virkum samanburði hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum kom fram aukin tíðni alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðar, skilgreint sem hjartadauði, hjartadrep sem ekki veldur dauða og heilaáfall sem ekki veldur dauða, með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla.

Því skal aðeins nota upadacitinib hjá sjúklingum 65 ára og eldri, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt í langan tíma og sjúklingum með sögu um æðahrörnunarsjúkdóma í hjarta og æðakerfi eða aðra áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir.

Blóðfitur

Meðferð með upadacitinibi var tengd við skammtaháðar hækkningar á blóðfitugildum, þ.m.t. heildarkólesteróli, LDL-(low-density lipoprotein) kólesteróli og HDL-(high-density lipoprotein) kólesteróli (sjá kafla 4.8). Við statín meðferð minnkuðu hækkningar á LDL-kólesteróli niður í gildi sem voru til staðar fyrir meðferð, en gögn varðandi þetta eru takmörkuð. Áhrif þessara hækkana blóðfitugilda á sjúkdóma og dauðsföll vegna áhrifa á hjarta og æðar hafa ekki verið ákvörðuð (sjá kafla 4.2 fyrir leiðbeiningar um eftirlit).

Hækkningar á lifrartransamínösum

Meðferð með upadacitinibi var tengd við aukna tíðni hækkunar á lifrarenímum í samanburði við lyfleysu.

Framkvæma skal mat í upphafi og síðan samkvæmt hefðbundnu eftirliti með sjúklingi. Mælt er með tafarlausri rannsókn á orsakavaldi hækkunar á lifrarsímum til þess að koma auga á möguleg tilfelli lifrarskaða af völdum lyfs.

Ef hækkanir á ALAT eða ASAT koma fram við hefðbundið eftirlit með sjúklingnum og grunur liggur á lifrarskaða af völdum lyfs skal gera hlé á upadacitinib meðferð þangað til búið er að útiloka greininguna.

Segarek í bláæðum

Tilvik segamyndunar í djúplægum bláæðum og lungnasegareks komu fram í klínískum rannsóknum fyrir upadacitinib.

Í stórri slembiraðaðri rannsókn á tofacitinibi (annar JAK-hemill) með virkum samanburði hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum kom fram skammtaháð aukin tíðni segareks í bláæðum, þar á meðal segamyndunar í djúplægum bláæðum og lungnasegareks með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla.

Aðeins skal nota upadacitinib hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum eða illkynja sjúkdómum (sjá einnig kafla 4.4 „Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar“ og „Illkynja sjúkdómar“) ef engir aðrir ákjósanlegir meðferðarvalkostir eru tiltækir.

Upadacitinib skal nota með varúð hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti segareks í bláæðum aðra en áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum eða illkynja sjúkdómum. Áhættuþættir segareks í bláæðum aðrir en áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdómum eða illkynja sjúkdómum eru meðal annars fyrri saga um segarek í bláæðum, sjúklingar sem fara í meiriháttar skurðaðgerð, hreyfingarleysi, notkun samsettra hormónagetnaðarvarna eða hormónauppbótarmeðferðar, og arfgengur blóðstorkukvilli. Endurmeta skal sjúklinga reglulega meðan á meðferð með upadacitinibi stendur til að meta breytingar á áhættuþáttum segareks í bláæðum. Sjúklinga með teikn og einkenni segareks í bláæðum skal meta strax og hætta notkun upadacitinibs hjá sjúklingum þar sem grunur liggur á segareki í bláæðum óháð skammtastærð.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, svo sem bráðafnæmislosti og ofnæmisbjúg hjá sjúklingum sem fá upadacitinib. Ef klínískt marktæk ofnæmisviðbrögð koma fram skal hætta notkun upadacitinibs og beita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Blóðsykurslækkun hjá sjúklingum í sykursýkis meðferð

Tilkynningar um blóðsykurslækkun hafa borist í kjölfar þess að meðferð með JAK-hemlum er hafin, þar með talið upadacitinibi, hjá sjúklingum sem fá lyf við sykursýki. Hugsanlega þarf að aðlaga skammta af sykursýkislyfi ef blóðsykurslækkun kemur fram.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf upadacitinibs

Upadacitinib er aðallega umbrotið af CYP3A4. Þar af leiðandi geta lyf sem hafa öfluga hamlandi eða virkjandi verkun á CYP3A4 haft áhrif á útsetningu upadacitinibs í plasma.

Samhliða gjöf með CYP3A4 hemlum

Útsetning upadacitinibs eykst við samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 hemlum (eins og ketoconazoli, itraconazoli, posaconazoli, voriconazoli, clarithromycini og greipaldini). Í klínískri rannsókn olli samhliða gjöf upadacitinibs með ketoconazoli 70% hækkun á C_{max} og 75% hækkun AUC fyrir upadacitinib. Nota

skal upadacitinib 15 mg einu sinni á sólarhring með varúð hjá sjúklingum sem fá langvarandi meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum. Upadacitinib 30 mg einu sinni á sólarhring er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu sem fá meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum til lengri tíma. Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns sjúkdóm sem nota öfluga CYP3A4 hemla er ráðlagður innleiðsluskammtur 30 mg einu sinni á sólarhring og ráðlagður viðhaldsskammtur er 15 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2). Íhuga skal aðra valkosti fyrir lyf sem eru öflugir CYP3A4 hemlar þegar langtímanotkun er fyrirhuguð. Forðast skal að neyta matar eða drykkja sem innihalda greipaldin meðan á meðferð með upadacitinibi stendur.

Samhliða gjöf með CYP3A4 virkjum

Útsetning upadacitinibs minnkar við samhliða gjöf með öflugum CYP3A4 virkjum (eins og rifampini og phenytoini), sem getur leitt til skerðingar á verkun upadacitinibs. Í klínískri rannsókn olli samhliða gjöf upadacitinibs í kjölfar endurtekinna skammta af rifampicini (öflugur CYP3A virki) um það bil 50% lækkun á C_{max} og 60% lækkun á AUC fyrir upadacitinib. Ef upadacitinib er gefið samhliða öflugum CYP3A4 virkja skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til breytinga á sjúkdómsvirkni.

Metotrexat og lyf sem breyta pH (t.d. sýrubindandi lyf og prótónupumpuþemlar) hafa engin áhrif á útsetningu upadacitinibs í plasma.

Hugsanleg áhrif upadacitinibs á lyfjahvörf annarra lyfja

Gjöf endurtekinna skammta af upadacitinibi 30 mg eða 45 mg einu sinni á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum hafði takmörkuð áhrif á útsetningu midazolams (næmt hvarfefni CYP3A) í plasma (24-26% minnkun á AUC og C_{max} fyrir midazolam), sem bendir til þess að upadacitinib 30 mg eða 45 mg einu sinni á sólarhring hafi væg virkjandi áhrif á CYP3A. Í klínískri rannsókn minnkaði AUC fyrir rosuvastatin um 33% og atorvastatin um 23% og C_{max} fyrir rosuvastatin minnkaði um 23% í kjölfar gjafar endurtekinna skammta af upadacitinibi 30 mg einu sinni á sólarhring hjá heilbrigðum sjúklingum. Upadacitinib hafði engin áhrif sem skiptu máli á C_{max} fyrir atorvastatin eða á plasmaútsetningu ortho-hydroxyatorvastatins (helsta virka umbrotsefni atorvastatins). Gjöf endurtekinna 45 mg skammta af upadacitinibi einu sinni á sólarhring hjá heilbrigðum einstaklingum hafði takmörkuð áhrif á aukningu AUC og C_{max} dextrómetorfans (næmt hvarfefni CYP2D6), annars vegar 30% fyrir AUC og hins vegar 35% fyrir C_{max} , sem bendir til þess að upadacitinib 45 mg einu sinni á sólarhring hafi væg hamlandi áhrif á CYP2D6. Engin skammtaaðlögun er ráðlögð fyrir CYP3A hvarfefni, CYP2D6 hvarfefni, fyrir rosuvastatin eða atorvastatin við samhliða gjöf með upadacitinibi.

Upadacitinib hefur engin áhrif sem skiptu máli á plasmaútsetningu ethinylestradiols, levonorgestrels, metotrexats eða annarra lyfja sem eru hvarfefni fyrir umbrot CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 eða CYP2C19.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 4 vikur eftir töku síðasta skammta af upadacitinibi. Upplýsa skal stúlkubörn og/eða foreldra/umönnunaraðila þeirra um að hafa skuli samband við meðferðarlækni þegar fyrstu tíðir byrja á meðan á notkun upadacitinibs stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun upadacitinibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Upadacitinib hafði vanskapandi áhrif hjá rottum og kanínum með áhrifum á bein hjá rottufóstrum og hjarta hjá kanínufóstrum við *in utero* útsetningu.

Ekki má nota upadacitinib á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef sjúklingur verður þungaður á meðan hann er að taka upadacitinib skal upplýsa foreldrana um mögulega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagiöf

Ekki er þekkt hvort upadacitinib/umbrotsefni skiljist út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eitufnaáhrif hjá dýrum hafa sýnt að upadacitinib skilst út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota upadacitinib. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagiöf eða hætta meðferð með upadacitinibi.

Frjósemi

Áhrif upadacitinibs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin. Dýrarannsóknir benda ekki til áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upadacitinib hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í lyfleystýrðum klínískum rannsóknum á iktsýki, sóraliðagigt og áslægum hryggbólgu sjúkdómi voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá ($\geq 2\%$ sjúklinga við a.m.k. einni ábendingu með hæstu tíðni meðal ábendinga) með upadacitinibi 15 mg sýkingar í efri hluta öndunarfæra (19,5%), hækkun kreatínínasa í blóði (CPK) (8,6%), hækkun alanín-aminótransferasa (4,3%) berkjubólga (3,9%), ógleði (3,5%), daufkyrningafæð (2,8%), hósti (2,2%), hækkun aspartat-aminótransferasa (2,2%) og hækkun kólesteróls í blóði (2,2%).

Í lyfleystýrðum klínískum rannsóknum á ofnæmishúðbólgu voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá ($\geq 2\%$ sjúklinga) með upadacitinibi 15 mg eða 30 mg sýkingar í efri hluta öndunarfæra (25,4%), þrymlabólur (15,1%), áblásturssótt (8,4%), höfuðverkur (6,3%), hækkun kreatínínasa í blóði (5,5%), hósti (3,2%), hársliðursbólga (3,2%), kviðverkur (2,9%), ógleði (2,7%), daufkyrningafæð (2,3%), hiti (2,1%) og influensa (2,1%).

Í lyfleystýrðum klínískum rannsóknum á innleiðingar- og viðhaldsmeðferð við sáraristilbólgu og Crohns sjúkdómi voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá ($\geq 3\%$ sjúklinga) við notkun upadacitinibs 45 mg, 30 mg eða 15 mg sýking í efri hluta öndunarfæra (19,9%), hiti (8,7%), hækkun kreatínínasa í blóði (7,6%), blóðleysi (7,4%), höfuðverkur (6,6%), þrymlabólur (6,3%), ristill (6,1%), daufkyrningafæð (6,0%), útbrot (5,2%), lungnabólga (4,1%), kólesterólhækkun (4,0%), berkjubólga (3,9%), hækkun aspartat transamínasa (3,9%), þreyta (3,9%), hársliðursbólga (3,6%), hækkun alanín transamínasa (3,5%), áblásturssótt (3,2%) og influensa (3,2%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru alvarlegar sýkingar (sjá kafla 4.4).

Öryggisupplýsingar fyrir upadacitinib í langtímameðferð voru almennt svipaðar öryggisupplýsingum á tímabilinu með samanburði við lyfleysu, fyrir allar ábendingar.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi listi aukaverkana byggist á klínískum rannsóknum.

Tíðni aukaverkananna sem eru taldar upp hér að neðan er skilgreind samkvæmt eftirfarandi venju: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$). Tíðni í töflu 3 er byggð á herra hlutfalli aukaverkana sem greint var frá í klínískum rannsóknum með RINVOQ við gigtarsjúkdóm (15 mg), ofnæmishúðbólgu (15 mg og 30 mg), sáraristilbólgu (15 mg, 30 mg og 45 mg) eða Crohns sjúkdómi (15 mg, 30 mg og 45 mg). Þegar greinilegur munur á tíðni sást á milli mismunandi ábendinga kemur slíkt fram í neðanmálsgreinum undir töflunni.

Tafla 3 Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Sýkingar í efri öndunarvegi ^a	Berkjubólga ^{a,b} Ristill (herpes zoster) ^a Áblásturssótt (herpes simplex) ^a Hárslíðursbólga Inflúesa Þvafærasýking Lungnabólga ^{a,b}	Hvítsveppasýking í munni Sarpbólga Blóðsýking
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)		Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli ^f	
Blóð og eitlar		Blóðleysi ^a Daufkyrningafæð ^a Eitilfrumnafæð	
Ónæmiskerfi		Ofsakláði ^{c,g}	Alvarleg ofnæmisviðbrögð ^{a,c}
Efnaskipti og næring		Kólesterólhækkun í blóði ^{a,b} Blóðfituhækkun ^{a,b}	Þríglýseríðahækkun í blóði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti	
Meltingarfæri		Kviðverkur ^{a,d} Ógleði	Rof í meltingarvegi ⁱ
Húð og undirhúð	Þrymlabólur ^{a,c,d,g}	Útbrot ^a	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta Sótthiti	
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun kreatínfosfókínasa í blóði Hækkun á ALAT ^b Hækkun á ASAT ^b Þyngdaraukning ^g	
Taugakerfi		Höfuðverkur ^a	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
^a Sett fram sem safnheiti ^b Í rannsóknum á ofnæmishúðbólgu var tíðni fyrir berkjubólgu, kólesterólhækkun, blóðfituhækkun, hækkað ALAT og hækkað ASAT sjaldgæfar. ^c Í rannsóknum á gigtarsjúkdómum var tíðnin algengar fyrir þrymlabólur og sjaldgæfar fyrir ofsakláða. ^d Í rannsóknum á sáraristilbólgu var tíðnin fyrir þrymlabólur algeng; tíðni kviðverkja var lægri fyrir upadacitinib en lyfleysu. ^e Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðaofnæmisviðbrögð og ofnæmisbjúgur ^f Flest tilvik tilgreind sem grunnfrumkrabbamein og flöguþekjukrabbamein í húð ^g Í Crohns sjúkdómi voru þrymlabólur algengar, en ofsakláði og þyngdaraukning voru sjaldgæfar. ^h Lungnabólga var algeng í Crohns sjúkdómi en óalgeng í öllum öðrum ábendingum. ⁱ Tíðnin er byggð á klínískum rannsóknum á Crohns sjúkdómi.			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Iktsýki

Sýkingar

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru bakgrunnsmeðferð var tíðni sýkinga yfir 12/14 vikur í upadacitinib 15 mg hópnum 27,4% samanborið við 20,9% í lyfleysuhópnum. Í samanburðarrannsóknum með metotrexati var tíðni sýkinga yfir 12/14 vikur 19,5% í hópnum sem fékk upadacitinib 15 mg einlyfjameðferð samanborið við 24,0% í metotrexat hópnum. Heildar langtímatíðni sýkinga fyrir upadacitinib 15 mg hópana í öllum fimm 3. stigs rannsóknunum (2.630 sjúklingar) var 93,7 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár.

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru bakgrunnsmeðferð var tíðni alvarlegra sýkinga yfir 12/14 vikur í upadacitinib 15 mg hópnum 1,2% samanborið við 0,6% í lyfleysuhópnum. Í samanburðarrannsóknum með metotrexati var tíðni alvarlegra sýkinga yfir 12/14 vikur 0,6% í hópnum sem fékk upadacitinib 15 mg einlyfjameðferð samanborið við 0,4% í metotrexat hópnum. Heildar langtímatíðni alvarlegra sýkinga fyrir upadacitinib 15 mg hópana í öllum fimm 3. stigs rannsóknunum (2.630 sjúklingar) var 3,8 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár. Algengasta alvarlega sýkingin var lungnabólga. Tíðni alvarlegra sýkinga hélst stöðug við langtíma útsetningu.

Tækifærissýkingar (fyrir utan berkla)

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru bakgrunnsmeðferð var tíðni tækifærissýkinga yfir 12/14 vikur í upadacitinib 15 mg hópnum 0,5% samanborið við 0,3% í lyfleysuhópnum. Í samanburðarrannsóknum með metotrexati voru engin tilvik tækifærissýkinga yfir 12/14 vikur í hópnum sem fékk upadacitinib 15 mg einlyfjameðferð og í metotrexat hópnum var tíðnin 0,2%. Heildar langtímatíðni tækifærissýkinga fyrir upadacitinib 15 mg hópana í öllum fimm 3. stigs rannsóknunum var 0,6 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár.

Langtímatíðni ristils (herpes zoster) fyrir upadacitinib 15 mg hópana í öllum fimm 3. stigs rannsóknunum var 3,7 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár. Flest tilvik ristils vörðuðu einn húðgeira og voru ekki alvarleg.

Hækkanir á lifrartransamínösum

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem sjúkdómstemplandi gigtarlyf voru bakgrunnsmeðferð, í allt að 12/14 vikur, komu fram alanín transamínasa (ALAT) og aspartat transamínasa (ASAT) hækkanir $\geq 3x$ efri eðlileg mörk í að minnsta kosti einni mælingu hjá 2,1% og 1,5% sjúklinga sem

fengu upadacitinib 15 mg samanborið við 1,5% og 0,7%, tilgreint í sömu röð, af sjúklingum sem fengu lyfleysu. Flest tilfelli hækkana á lifrartransamínösum voru einkennalaus og skammvinn.

Í samanburðarrannsóknnum með metotrexati, í allt að 12/14 vikur, komu fram ALAT og ASAT hækkningar $\geq 3x$ eðlileg mörk í að minnsta kosti einni mælingu hjá 0,8 % og 0,4% sjúklinga sem fengu upadacitinib 15 mg samanborið við 1,9% og 0,9%, tilgreint í sömu röð, af sjúklingum sem fengu metotrexat.

Mynstur og tíðni hækkunar á ALAT/ASAT héldust stöðug yfir tíma þar með talið í langtíma framhaldsrannsóknnum.

Blóðfituhækkningar

Meðferð með upadacitinibi 15 mg var tengd við hækkun á blóðfitugildum þ.m.t. heildarkólesteróli, þríglýseríðum, LDL-kólesteróli og HDL-kólesteróli. Engin breyting varð á LDL/HDL hlutfallinu. Hækkningar komu fram eftir 2 til 4 vikur af meðferð og voru stöðugar við langtíma meðferð. Á meðal sjúklinga í samanburðarrannsóknnum með grunnlínugildi undir skilgreindum mörkum, kom fram eftirfarandi tíðni sjúklinga sem fóru yfir skilgreindu mörkin í a.m.k. eitt skipti á 12/14 vikum (þar með talið sjúklingar sem voru með eitt einangrað hækkað gildi):

- Heildarkólesteról $\geq 5,17$ mmól/l (200 mg/dl): 62% í upadacitinib 15 mg hópnum sbr. 31% í lyfleysuhópnum
- LDL-kólesteról $\geq 3,36$ mmól/l (130 mg/dl): 42% í upadacitinib 15 mg hópnum sbr. 19% í lyfleysuhópnum
- HDL-kólesteról $\geq 1,03$ mmól/l (40 mg/dl): 89% í upadacitinib 15 mg hópnum sbr. 61% í lyfleysuhópnum
- Þríglýseríðar $\geq 2,26$ mmól/l (200 mg/dl): 25% í upadacitinib 15 mg hópnum sbr. 15% í lyfleysuhópnum

Kreatínfosfókinasi

Í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem sjúkdómstemandi gigtarlyf voru bakgrunnsmeðferð, í allt að 12/14 vikur, komu fram hækkningar á gildum kreatínfosfókinasa. Greint var frá kreatínfosfókinasahækkunum > 5 x efri eðlileg mörk yfir 12/14 vikur hjá 1,0% sjúklinga í upadacitinib 15 mg hópnum og 0,3% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Flestar hækkningar > 5 x efri eðlileg mörk voru skammvinnar og ekki þurfti að stöðva meðferðina. Meðalgildi kreatínfosfókinasa hækkuðu á 4 vikum með meðalhækkun um 60 einingar/l í 12. viku og héldust síðan stöðug í hækkuðu gildi eftir það, einnig þegar meðferð var haldið áfram.

Daufkyrningafæð

Í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu þar sem sjúkdómstemandi gigtarlyf voru bakgrunnsmeðferð, í allt að 12/14 vikur, komu fram lækkningar á fjölda daufkyrninga undir 1×10^9 frumur/l í að minnsta kosti 1 mælingu hjá 1,1% sjúklinga í upadacitinib 15 mg hópnum og $< 0,1\%$ sjúklinga í lyfleysuhópnum. Í klínískum rannsóknnum var gert hlé á meðferð við heildarfjölda daufkyrninga $< 1 \times 10^9$ frumur/l (sjá kafla 4.2). Meðalfjöldi daufkyrninga lækkaði á 4 til 8 vikum. Lækkun á fjölda daufkyrninga var stöðug í gildum sem voru lægri en grunnlínugildi yfir tíma, einnig þegar meðferð var haldið áfram.

Sóraliðagigt

Á heildina séð var öryggi sjúklinga með virka sóraliðagigt sem fengu meðferð með 15 mg af upadacitinibi í samræmi við öryggi sjúklinga með iktsýki. Hærrí tíðni alvarlegra sýkinga (2,6 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár og 1,3 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár, tilgreint í sömu röð) og hækkningar á

lifrartransamínösum (3. stigs ALAT hækkunir og hærri tíðni, 1,4% og 0,4%, tilgreint í sömu röð) kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með upadacitinibi ásamt MTX-meðferð með metotrexati, samanborið við sjúklinga sem fengu einlyfjameðferð.

Áslægur hryggbólgujúkdómur

Á heildina séð var öryggi sjúklinga með virkan áslægan hryggbólgujúkdóm sem fengu meðferð með 15 mg af upadacitinibi í samræmi við öryggi sjúklinga með iktsýki. Engar nýjar niðurstöður um öryggi komu fram.

Ofnæmishúðbólga

Sýkingar

Á lyfleysustýrðu tímabili klínísku rannsókna var tíðni sýkinga á 16 vikum í upadacitinib 15 mg og 30 mg hópunum 39% og 43% samanborið við 30% í lyfleysuhópnum, tilgreint í sömu röð. Langtímatíðni sýkinga fyrir upadacitinib 15 mg og 30 mg hópana var 98,5 og 109,6 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár, tilgreint í sömu röð.

Í lyfleysustýrðum klínískum rannsóknum var tíðni alvarlegra sýkinga á 16 vikum í upadacitinib 15 mg og 30 mg hópunum 0,8% og 0,4% samanborið við 0,6% í lyfleysuhópnum, tilgreint í sömu röð. Langtímatíðni alvarlegra sýkinga fyrir upadacitinib 15 mg og 30 mg hópana var 2,3 og 2,8 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár, tilgreint í sömu röð.

Tækifærissýkingar (fyrir utan berkla)

Á lyfleysustýrðu tímabili klínísku rannsókna voru allar tækifærissýkingar sem greint var frá (fyrir utan berkla og ristil) herpesexem (*eczema herpeticum*). Tíðni herpesexems á 16 vikum í upadacitinib 15 mg og 30 mg hópunum var 0,7% og 0,8% samanborið við 0,4% í lyfleysuhópnum, tilgreint í sömu röð. Langtímatíðni herpesexems fyrir upadacitinib 15 mg og 30 mg hópana var 1,6 og 1,8 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár, tilgreint í sömu röð. Greint var frá einu tilviki hvítsveppasýkingar í vélinda með upadacitinibi 30 mg.

Langtímatíðni ristils fyrir upadacitinib 15 mg og 30 mg hópana var 3,5 og 5,2 tilvik fyrir hver 100 sjúklingaár, tilgreint í sömu röð. Flest tilvik ristils vörðuð einn húðgeira og voru ekki alvarleg.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Skammtaháðar breytingar á hækkun ALAT og/eða hækkun ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$), blóðfitugildum, kreatínínasa gildum ($> 5 \times \text{ULN}$) og daufkyrningafæð ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ frumur/l) í tengslum við upadacitinib meðferð voru svipaðar því sem sást í klínískum rannsóknum á gigtarsjúkdómum.

Lítill hækkun á LDL-kólesteróli sást eftir viku 16 í rannsóknum á ofnæmishúðbólgu.

Sáraristilbólga

Heildaröryggi hjá sjúklingum með sáraristilbólgu var almennt í samræmi við það sem sást hjá sjúklingum með iktsýki.

Hærri tíðni ristils (herpes zoster) kom fram við 16 vikna innleiðslumeðferðartímabil samanborið við 8 vikur.

Sýkingar

Í lyfleystýrðum rannsóknnum á innleiðsluskammti var tíðni sýkinga yfir 8 vikna tímabil 20,7% hjá hópnum sem fékk 45 mg af upadacitinibi og 17,5% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Í lyfleystýrðum rannsóknnum á viðhaldsskammti var tíðni sýkinga yfir 52 vikna tímabil 38,4% hjá hópnum sem fékk 15 mg af upadacitinibi og 40,6% hjá hópnum sem fékk 30 mg af upadacitinibi, samanborið við 37,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Tíðni sýkinga fyrir upadacitinib 15 mg og 30 mg til lengri tíma var 73,8 og 82,6 tilvik á hver 100 sjúklingaár, í þessari röð.

Í lyfleystýrðum rannsóknnum á innleiðsluskammti var tíðni alvarlegra sýkinga yfir 8 vikna tímabil 1,3%, bæði hjá hópnum sem fékk 45 mg af upadacitinibi og hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Engar alvarlegar sýkingar til viðbótar komu fram í 8 vikna framlengdri meðferð með upadacitinibi 45 mg. Í rannsóknnum á viðhaldsskammti með samanburði við lyfleysu var tíðni alvarlegra sýkinga yfir 52 vikna tímabil 3,2% hjá hópnum sem fékk 15 mg af upadacitinibi og 2,4% hjá hópnum sem fékk 30 mg af upadacitinibi, samanborið við 3,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Tíðni alvarlegra sýkinga til lengri tíma í upadacitinib 15 mg og 30 mg hópnum var 4,1 og 3,9 tilvik á hver 100 sjúklingaár, í þessari röð. Algengasta alvarlega sýkingin sem greint var frá í innleiðslu- og viðhaldsfasa var lungnabólga af völdum COVID-19.

Tækifærissýkingar (fyrir utan berkla)

Í lyfleystýrðum rannsóknnum á innleiðsluskammti yfir 8 vikna tímabil var tíðni tækifærissýkinga (fyrir utan berkla og ristil) 0,4% hjá hópnum sem fékk 45 mg af upadacitinibi og 0,3% hjá lyfleysuhópnum. Fleiri tækifærissýkingar (fyrir utan berkla og ristil) komu ekki fram í 8 vikna framlengdri meðferð með upadacitinibi 45 mg. Í lyfleystýrðum rannsóknnum á viðhaldsskammti yfir 52 vikna tímabil var tíðni tækisfærissýkinga (fyrir utan berkla og ristil) 0,8% hjá hópnum sem fékk 15 mg af upadacitinibi og 0,4% hjá hópnum sem fékk 30 mg af upadacitinibi, samanborið við 0,8% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Tíðni tækifærissýkinga til lengri tíma (fyrir utan berkla og ristil) í upadacitinib 15 mg og 30 mg hópnum var 0,6 og 0,3 tilvik á hver 100 sjúklingaár, í þessari röð.

Í lyfleystýrðum rannsóknnum á innleiðsluskammti yfir 8 vikna tímabil var tíðni ristils 0,6% hjá hópnum sem fékk 45 mg af upadacitinibi og 0% hjá lyfleysuhópnum. Í 16 vikna meðferð með upadacitinibi 45 mg var tíðni ristils 3,9%. Í lyfleystýrðum rannsóknnum á yfir 52 vikna tímabil var tíðni ristils 4,4% hjá hópnum sem fékk 15 mg af upadacitinibi og 4,0% hjá hópnum sem fékk 30 mg af upadacitinibi, samanborið við 0% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Tíðni ristils til lengri tíma í upadacitinib 15 mg og 30 mg hópnum var 5,7 og 6,3 tilvik á hver 100 sjúklingaár, í þessari röð.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Í klínískum rannsóknnum á innleiðsluskammti og rannsóknnum á viðhaldsskammti voru breytingar á hækkun á gildum ALAT og/eða ASAT (≥ 3 x efri viðmiðunarmörk), á CPK-gildum (> 5 x efri viðmiðunarmörk) og á daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga $< 1 \times 10^9$ frumur/l) við meðferð með upadacitinibi yfirleitt svipaðar og sjá mátti í klínískum rannsóknnum á gigtarsjúkdómum og ofnæmishúðbólgu. Fram komu skammtaháðar breytingar á þessum gildum í tengslum við meðferð með 15 mg og 30 mg af upadacitinibi.

Í allt að 8 vikna lyfleystýrðum rannsóknnum á innleiðsluskammti kom fram fækkun eítílfrumna undir $0,5 \times 10^9$ frumur/l í að minnsta kosti einni mælingu hjá 2,0% sjúklinga í hópnum sem fékk 45 mg af upadacitinibi og 0,8% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Í allt að 52 vikna lyfleystýrðum rannsóknnum á viðhaldsskammti kom fram fækkun eítílfrumna undir $0,5 \times 10^9$ frumur/l í að minnsta kosti einni mælingu hjá 1,6% sjúklinga í hópnum sem fékk 15 mg af upadacitinibi, 0,8% sjúklinga í hópnum sem fékk 30 mg af upadacitinibi, og 0,8% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Í klínískum rannsóknnum var gert hlé á meðferð ef heildarfjöldi eítílfrumna varð $< 0,5 \times 10^9$ frumur/l (sjá kafla 4.2). Engar

merkjanlegar breytingar á meðalfjölda eartilfrumna komu fram með tímanum meðan á meðferð með upadacitinibi stóð.

Hækkanir á blóðfitugildum komu fram eftir 8 vikna meðferð með upadacitinibi 45 mg, slík hækkun hélst yfirleitt stöðug við langtímameðferð með upadacitinibi 15 mg og 30 mg. Hjá sjúklingum í lyfleysustýrðum rannsóknum á innleiðsluskammti þar sem upphafsgildi voru undir tilgreindum mörkum mátti sjá eftirfarandi tíðni tilfærslu yfir tilgreind mörk hjá sjúklingum í að minnsta kosti eitt skipti yfir 8 vikur (þar með talið sjúklingar sem voru með eitt einangrað hækkað gildi):

- Heildarkólesteról $\geq 5,17$ mmól/l (200 mg/dl): 49% hjá hópnum sem fékk upadacitinib 45 mg samanborið við 11% hjá hópnum sem fékk lyfleysu
- LDL-kólesteról $\geq 3,36$ mmól/l (130 mg/dl): 27% hjá hópnum sem fékk upadacitinib 45 mg samanborið við 9% hjá hópnum sem fékk lyfleysu
- HDL-kólesteról $\geq 1,03$ mmól/l (40 mg/dl): 79% hjá hópnum sem fékk upadacitinib 45 mg samanborið við 36% hjá hópnum sem fékk lyfleysu
- Þríglýseríðar $\geq 2,26$ mmól/l (200 mg/dl): 6% hjá hópnum sem fékk upadacitinib 45 mg samanborið við 4% hjá hópnum sem fékk lyfleysu

Crohns sjúkdómur

Á heildina litið voru öryggisupplýsingar sem fengust hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm sem fengu meðferð með upadacitinibi í samræmi við þekktar öryggisupplýsingar um upadacitinib.

Alvarlegar sýkingar

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu á innleiðsluskammti yfir 12 vikna tímabil var tíðni alvarlegrar sýkingar 1,9% hjá hópnum sem fékk 45 mg af upadacitinibi og 1,7% hjá lyfleysuhópnum. Í lyfleysustýrðum rannsóknum á viðhaldsmeðferð var tíðni alvarlegrar sýkingar á 52 vikna tímabili í hópnum sem fengu 15 mg og 30 mg af upadacitinibi 3,2% og 5,7%, í þessari röð, samanborið við 4,5% hjá lyfleysuhópnum. Tíðni alvarlegra sýkinga til lengri tíma hjá hópnum sem fengu 15 mg og 30 mg af upadacitinibi, hjá sjúklingum sem svöruðu innleiðslumeðferð með 45 mg af upadacitinibi var 5,1 og 7,3 tilvik á hver 100 sjúklingaár, í þessari röð. Algengasta alvarlega sýkingin sem var tilkynnt í rannsóknunum á innleiðslumeðferð og viðhaldsmeðferð var sýking í meltingarvegi.

Rof í meltingarvegi

Meðan á samanburðartímabilinu með lyfleysu stóð í 3. stigs klínísku rannsóknunum á innleiðingu, var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 1 sjúklingi (0,1%) sem fékk meðferð með 45 mg af upadacitinibi en ekki hjá neinum sjúklinganna sem fengu lyfleysu meðan á 12 vikna tímabilinu stóð. Hjá öllum sjúklingunum í heild, sem fengu meðferð með 45 mg af upadacitinibi (n=938) meðan á innleiðingarrannsóknunum stóð, var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 4 sjúklingum (0,4%).

Meðan á langtíma-samanburðartímabilinu með lyfleysu stóð var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 1 sjúklingi sem fékk lyfleysu (0,7 á hver 100 sjúklingaár), 1 sjúklingi sem fékk meðferð með 15 mg af upadacitinibi (0,4 á hver 100 sjúklingaár) og 1 sjúklingi sem fékk meðferð með 30 mg af upadacitinibi (0,4 á hver 100 sjúklingaár). Hjá öllum sjúklingunum í heild, sem fengu meðferð með 30 mg af upadacitinibi til úrlausnar (n=336) var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 3 sjúklingum (0,8 á hver 100 sjúklingaár) meðan á langtímameðferðinni stóð.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Í klínískum rannsóknum á innleiðsluskammti og viðhaldsskammti voru breytingar á hækkun á gildum ALAT og/eða ASAT (≥ 3 x efri viðmiðunarmörk), á CPK-gildum (> 5 x efri viðmiðunarmörk) og á

daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga $< 1 \times 10^9$ frumur/l) og á blóðfitum við meðferð með upadacitinibi yfirleitt svipaðar og sjá mátti í klínískum rannsóknum á gigtarsjúkdómum, ofnæmishúðbólgu og sáraristilbólgu. Fram komu skammtaháðar breytingar á þessum gildum í tengslum við meðferð með 15 mg og 30 mg af upadacitinibi.

Í allt að 12 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu á innleiðsluskammti kom fram fækkun eítílfrumna undir $0,5 \times 10^9$ frumur/l í að minnsta kosti einni mælingu hjá 2,2% sjúklinga í hópnum sem fékk 45 mg af upadacitinibi og 2,0% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Í allt að 52 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu á viðhaldsskammti kom fram fækkun eítílfrumna undir $0,5 \times 10^9$ frumur/l í að minnsta kosti einni mælingu hjá 4,6% sjúklinga í hópnum sem fékk 15 mg af upadacitinibi, 5,2% sjúklinga í hópnum sem fékk 30 mg af upadacitinibi, og 1,8% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu. Í klínískum rannsóknum var gert hlé á meðferð ef heildarfjöldi eítílfrumna varð $< 0,5 \times 10^9$ frumur/l (sjá kafla 4.2). Engar merkjanlegar breytingar á meðalfjölda eítílfrumna komu fram með tímanum meðan á meðferð með upadacitinibi stóð.

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu á innleiðsluskammti sem stóðu í allt að 12 vikur, urðu lækkanir á blóðrauðagildum niður fyrir 8 g/dl í að minnsta kosti einni mælingu hjá 2,7% sjúklinga sem fengu 45 mg af upadacitinibi og 1,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í samanburðarránnsókninni með lyfleysu á viðhaldsmeðferð í allt að 52 vikur urðu lækkanir á blóðrauðagildum niður fyrir 8 g/dl í að minnsta kosti einni mælingu hjá 1,4% sjúklinga sem fengu 15 mg af upadacitinibi, 4,4% sjúklinga sem fengu 30 mg af upadacitinibi og 2,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum var gert hlé á meðferð við Hb < 8 g/dl (sjá kafla 4.2). Engar merkjanlegar breytingar á blóðrauðagildum komu fram með tímanum meðan á meðferð með upadacitinibi stóð.

Aldraðir

Byggt á takmörkuðum upplýsingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri með ofnæmishúðbólgu og Crohns sjúkdóm var hærri heildartíðni aukaverkana með upadacitinib 30 mg skammtinum samanborið við 15 mg skammtinn.

Byggt á takmörkuðum upplýsingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri með sáraristilbólgu var hærri heildartíðni aukaverkana með upadacitinib 30 mg skammtinum samanborið við 15 mg skammtinn þegar um viðhaldsmeðferð var að ræða (sjá kafla 4.4).

Börn

Samtals fengu 343 unglingar 12 til 17 ára með ofnæmishúðbólgu meðferð í 3. stigs rannsóknunum, en þar af var 167 gefið 15 mg upadacitinib. Öryggisupplýsingar fyrir upadacitinib 15 mg hjá unglíngum voru svipaðar og hjá fullorðnum. Rannsókn á öryggi og verkun 30 mg skammtsins hjá unglíngum stendur enn yfir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum var upadacitinib gefið í skömmtnun sem voru allt frá jafngildi daglegs AUC til 60 mg forðalyfs einu sinni á sólarhring. Aukaverkanir voru sambærilegar þeim sem komu fram við lægri skammta og ekki komu fram ákveðnar eiturverkanir. Um það bil 90% upadacitinibs í blóðrás er skilið út

innan 24 klst. Frá inntöku (innan þess skammtabils sem var metið í klínískum rannsóknum). Við ofskömmtun er ráðlagt að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana. Sjúklingum sem fá aukaverkanir skal veita viðeigandi meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA44

Verkunarháttur

Upadacitinib er sértækur og afturkræfur Janus kínasa (JAK) hemill. JAK eru innanfrumuensím sem senda boð með frumuboðefnum eða vaxtarþáttum sem koma að breiðu sviði frumuferla, þar á meðal bólgusvörun, blóðfrumnamyndun og ónæmifjölskyldan telur fjóra meðlimi, JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2 sem vinna saman í pörum og fosfóra og virkja boðmiðla og umritunarörva (signal transducers and activators of transcription (STAT)). Fosfórunin veldur síðan breytingum á genatjáningu og frumustarfsemi. JAK1 er mikilvægt fyrir boðferli frumuboðefna við bólgu en JAK2 er mikilvægur fyrir þroska rauðra blóðkorna og JAK3 gegnir hlutverki í ónæmifjölskyldum og starfsemi eitilfrumna.

Í prófunum á mannafrumum, hamlar upadacitinib fyrst og fremst boðum frá JAK1 eða JAK1/3 með sértæka verkun á viðtaka frumuboðefna sem senda boð í gegnum pör af JAK2. Ofnæmishúðbólga verður vegna bólguvaldandi cýtókína (m.a. IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 og IFN- γ) sem eru tenglar boða í JAK1-boðleiðinni. Hömlun JAK1 með upadacitinibi dregur úr boðmerkjum margra miðlara sem knýja fram teikn og einkenni ofnæmishúðbólgu eins og húðskemmdir vegna exems og kláða. Bólguvaldandi cýtókín (aðallega IL-6, IL-7, IL-15 og IFN- γ) senda merki með JAK1-boðleiðinni og taka þátt í meingerð iðrabólgujúkdóma. Hömlun JAK1 með upadacitinibi breytir boðum JAK-háðra frumuboða sem valda bólgubyrði, teiknum og einkennum iðrabólgujúkdóma.

Lyfhrif

Hömlun STAT3 fosfórunar af völdum IL-6 og STAT5 fosfórunar af völdum IL-7

Gjöf upadacitinibs (á lyfjaformi með skjóta verkun) hjá heilbrigðum þátttakendum leiddi af sér skammta- og þéttisháða hömlun á STAT3 fosfórun af völdum IL-6 (JAK1/JAK2) og STAT5 fosfórun af völdum IL-7 (JAK1/JAK3) í heilblóði. Hámarkshömlun kom fram 1 klst eftir lyfjagjöf og var komin aftur nálægt upphafsgildum þegar tíminn á milli skammta var liðinn.

Eitilfrumur

Hjá sjúklingum með iktsýki var meðferð með upadacitinibi tengd við smávægilega skammvinna hækkun á meðaltali heildarfjölda eitilfrumna frá grunnlínu að viku 36 sem síðan fór smám saman til baka að eða nálægt grunnildum við áframhaldandi meðferð.

hsCPR (High-sensitivity C-reactive protein)

Hjá sjúklingum með iktsýki var meðferð með upadacitinibi tengd við lækkun á meðaltali hsCRP gilda frá grunnlínu, jafnvel strax á 1. Viku og viðhélst hún með áframhaldandi meðferð.

Rannsóknir á bóluefni

Áhrif upadacitinibs á mótefnasvar eftir gjöf á ónæmisglæddu raðbrigða glýkóprótein-E bóluefni gegn ristli voru metin hjá 93 sjúklingum með iktsýki sem voru á meðferð með upadacitinibi 15 mg, í jafnvægi. Þar af voru 98% sjúklinga á samhliða meðferð með metótrexati. Í upphafi voru 49% sjúklinga á meðferð með barksterum til inntöku. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem sýndu viðunandi mótefnasvar skilgreint sem ≥ 4 fold aukning á títrunargildum (titer levels) and-glýkópróteins-E í 16. viku (4 vikum eftir bólusetningu með skammti 2) samanborið við gildi fyrir bólusetningu. Bólusetning sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg af upadacitinibi leiddi til viðunandi mótefnasvars hjá 79/90 (88% [95% CI: 81,0; 94,5]) sjúklingum í 16. viku.

Áhrif upadacitinibs á mótefnasvar eftir gjöf óvirkjaðs fjölsykrutengds lungnabólubakteríubóluefnis (13 -gilds, aðsogaðs) voru metin hjá 111 sjúklingum með iktsýki sem voru á meðferð með upadacitinibi, í jafnvægi, 15 mg (n=87) eða 30 mg (n=24). Þar af voru 97% sjúklinga (n=108) á samhliða meðferð með metótrexati. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem sýndu viðunandi mótefnasvar skilgreint sem ≥ 2 fold aukning á mótefnahéttu frá upphafsgildi þar til eftir 4. viku fyrir að minnsta kosti 6 af lungnabólubakteríumótefnavökunum 12 (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F). Niðurstöður í 4. viku sýndu viðunandi mótefnasvörun hjá 67,5% (95% CI: 57,4; 77,5) sjúklinga og 56,5% (95% CI: 36,3; 76,8) sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg og 30 mg af upadacitinibi, í sömu röð.

Verkun og öryggi

Iktsýki

Verkun og öryggi upadacitinibs 15 mg einu sinni á sólarhring var metið í fimm 3. stigs slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra rannsóknum á sjúklingum með í meðallagi alvarlega eða alvarlega, virka iktsýki og uppfylltu ACR/EULAR 2010 flokkunarskilyrðin (sjá töflu 4). Sjúklingar sem voru 18 ára og eldri fengu að taka þátt. Í upphafi rannsóknarinnar þurftu að vera til staðar að minnsta kosti 6 aumur og 6 bólgnir liðir og staðfest altæk bólga sem var byggt á hsCRP hækkunum. Fjórar rannsóknir fólu í sér langtíma framhaldsrannsóknir í allt að 5 ár og ein rannsókn (SELECT-COMPARE) fól í sér langtíma framhaldsrannsókn í allt að 10 ár

Allir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti 1 skammt af upadacitinibi eða lyfleysu voru notaðir við aðalgreininguna í öllum rannsóknunum og fyrir þá sem ekki svöruðu meðferð var gerður tilreikningur (non-responder imputation) fyrir skilgreinda endapunkta (categorical endpoints).

Í öllum 3. stigs rannsóknunum var verkunin sem kom fram fyrir upadacitinib 15 mg einu sinni á sólarhring almennt svipuð þeirri sem kom fram fyrir upadacitinib 30 mg einu sinni á sólarhring.

Tafla 4 Samantekt klínískra rannsókna

Nafn rannsóknar	Þýði (n)	Meðferðarhópar	Mat á lykilniðurstöðum
SELECT-EARLY	Höfðu ekki fengið metotrexat ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg MTX <p>Einlyfjameðferð</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aðalendapunktur: klínískt sjúkdómshlé (DAS28-CRP) í viku 24 Lítill sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP) ACR50 Versnun samkvæmt röntgenmynd (mTSS) Líkamleg virkni (HAQ-DI) SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	Ófullnægjandi svörun við metotrexati ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg MTX <p>Einlyfjameðferð</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aðalendapunktur: lítill sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP) í viku 14 Klínískt sjúkdómshlé (DAS28-CRP) ACR20 Líkamleg virkni (HAQ-DI) SF-36 PCS Morgunstirðleiki
SELECT-NEXT	Ófullnægjandi svörun við hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg Lyfleysa <p>Á bakgrunnsmeðferð með hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aðalendapunktur: lítill sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP) í viku 12 Klínískt sjúkdómshlé (DAS28-CRP) ACR20 Líkamleg virkni (HAQ-DI) SF-36 PCS Lítill sjúkdómsvirkni (CDAI) Morgunstirðleiki FACIT-F
SELECT-COMPARE	Ófullnægjandi svörun við metotrexati ^d (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Lyfleysa Adalimumab 40 mg <p>Á bakgrunnsmeðferð með metotrexati</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aðalendapunktur: klínískt sjúkdómshlé (DAS28-CRP) í viku 12 Lítill sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP) ACR20 Lítill sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP) sbr. við adalimumab Versnun samkvæmt röntgenmynd (mTSS) Líkamleg virkni (HAQ-DI) SF-36 PCS Lítill sjúkdómsvirkni (CDAI) Morgunstirðleiki FACIT-F

Nafn rannsóknar	Þýði (n)	Meðferðarhópar	Mat á lykilniðurstöðum
SELECT-BEYOND	Ófullnægjandi svörun við eða óþol við sjúkdómstemprandi líftækni gigtarlyfi ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> Upadacitinib 15 mg Upadacitinib 30 mg Lyfleysa <p>Á bakgrunnsmeðferð með hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aðalendapunktur: lítill sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP) í viku 12 ACR20 Líkamleg virkni (HAQ-DI) SF-36 PCS
<p>Skammstafanir: ACR20 (eða 50) = American College of Rheumatology $\geq 20\%$ (eða $\geq 50\%$) bæting; CRP = C-Reactive Protein (C-viðbragðsnæmt prótín), DAS28 = Disease Activity Score 28 joints (mælikvarði sjúkdómsvirkni 28 liðir); mTSS = modified Total Sharp Score (aðlagð heildar Sharp skor), HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire - Disability Index (spurningalisti um mat á heilsu – kvarði um færniskerðingu), SF-36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary, CDAI = Clinical Disease Activity Index (klínískur mælikvarði á sjúkdómsvirkni), FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue kvarði (FACIT-þreytukvarði), MTX = metotrexat, n = fjöldi slembiraðaðra einstaklinga</p> <p>^a Sjúklingar höfðu ekki fengið metotrexat áður eða höfðu ekki fengið meira en 3 vikulega metotrexat skammta</p> <p>^b Sjúklingar voru með ófullnægjandi svörun við metotrexati</p> <p>^c Sjúklingar sem voru með ófullnægjandi svörun við hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum; sjúklingar sem höfðu áður verið útsettir fyrir í mesta lagi einu sjúkdómstemprandi líftækni gigtarlyfi voru hæfir (allt að 20% af heildarfjölda sjúklinga) ef útsetningin hafði verið takmörkuð (<3 mánuðir) eða ef þeir þurftu að hætta á sjúkdómstemprandi líftækni gigtarlyfi vegna óþols</p> <p>^d Sjúklingar sem voru með ófullnægjandi svörun við metotrexati; sjúklingar sem höfðu áður verið útsettir fyrir í mesta lagi einu sjúkdómstemprandi líftækni gigtarlyfi (fyrir utan adalimumab) voru hæfir (allt að 20% af heildarfjölda sjúklinga) ef útsetningin hafði verið takmörkuð (<3 mánuðir) eða ef þeir þurftu að hætta á sjúkdómstemprandi líftækni gigtarlyfi vegna óþols</p> <p>^e Sjúklingar sem voru með ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi líftækni gigtarlyfi</p>			

Klínísk svörun

Sjúkdómshlé og lítill sjúkdómsvirkni

Í rannsóknunum náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fékk upadacitinib 15 mg lítilli sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP $\leq 3,2$) og klínísku sjúkdómshléi (DAS28-CRP $\leq 2,6$) samanborið við lyfleysu, metotrexat eða adalimumab (tafla 5). Samanborið við adalimumab náðist marktækt hærri tíðni lítillar sjúkdómsvirkni í 12 viku í SELECT-COMPARE. Í heildina voru bæði lítill sjúkdómsvirkni og klínískt sjúkdómshlé í samræmi hjá öllum sjúklingahópum, með eða án metotrexats. Eftir 3 ár voru 297/651 (45,6%) og 111/327 (33,9%) sjúklinga á upphaflegu slembiröðu meðferðinni með upadacitinibi 15 mg eða adalimumabi, í þeirri röð, í SELECT-COMPARE og 216/317 (68,1%) og 149/315 (47,3%) sjúklinga fengu áfram upphaflegu slembiröðu meðferðina með upadacitinibi 15 mg eða metotrexat staklyfjameðferð í þeirri röð, í SELECT-EARLY. Hjá sjúklingum sem héldu áfram á upphaflegu meðferðinni viðhélst lítill sjúkdómsvirkni og klínískt sjúkdómshlé yfir 3 ár.

ACR svörun

Í öllum rannsóknunum náðu fleiri sjúklingar sem fengu upadacitinib 15 mg ACR20, ACR50 og ACR70 svörun í 12 viku samanborið við lyfleysu, metotrexat eða adalimumab (tafla 5). Tíminn sem leið þar til verkun kom fram var stuttur fyrir allar mælingar og fyrir ACR20 kom betri svörun fram allt frá viku 1.

Langvinn svörunartíðni kom fram (með eða án metotrexats), þar sem ACR20/50/70 svörun var viðhaldið í 3 ár hjá sjúklingum sem voru áfram á upphaflegri meðferð.

Meðferð með upadacitinibi 15 mg einu og sér eða í samsetningu með hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum leiddi af sér bata í hverjum og einum ACR þætti, þar með talið fjölda aumra og bólginna liða, heildarmati sjúklings og læknis, HAQ-DI, verkjamati og hsCRP.

Tafla 5 Svörun og sjúkdómshlé

Rannsókn	SELECT EARLY Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metotrexati		SELECT MONO Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við metotrexati		SELECT NEXT Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum		SELECT COMPARE Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við metotrexati			SELECT BEYOND Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum	
	MTX	UPA 15m g	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Vika											
Lítill sjúkdómsvirkni DAS28-CRP ≤3,2 (% sjúklinga)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^c	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		
Klínískt sjúkdómshlé DAS28-CRP <2,6 (% sjúklinga)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^c	10	31 ^c	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 (% sjúklinga)											
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 (% sjúklinga)											
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 ^c					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% sjúklinga)											
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 (% sjúklinga)											
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	34		
Skammstafanir: ACR20 (eða 50 eða 70) = American College of Rheumatology ≥20% (eða ≥50% eða ≥70%) bati; ADA = adalimumab; CDAI = Clinical Disease Activity Index (klínískur mælikvarði á sjúkdómsvirkni; CRP = C-Reactive Protein (C-viðbragðsnaemt prótín), DAS28 = Disease Activity Score 28 joints											

(mælikvarði sjúkdómsvirkni 28 liðir); MTX = metotrexat; PBO = placebo (lyfleysa); UPA= upadacitinib

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

^b SELECT-MONOTHERAPY

^c SELECT-EARLY

^d SELECT-COMPARE

^e p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat

^f p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,01$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat

^g tölulegt $p \leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat

^h tölulegt $p \leq 0,001$ upadacitinib samanborið við adalimumab

ⁱ tölulegt $p \leq 0,01$ upadacitinib samanborið við adalimumab

^j tölulegt $p < 0,05$ upadacitinib samanborið við adalimumab

^k tölulegt $p \leq 0,01$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat

^l tölulegt $p < 0,05$ upadacitinib samanborið við metotrexat

Athugið: Gögn úr viku 48 voru fengin með greiningum á heildarþýði (Full Analysis Set) eftir slembirðuðum hópi með því að nota tilreikning fyrir þá sem ekki svöruðu meðferð ((Non-Responder Imputation)

Svörun samkvæmt röntgenmyndum

Hömlun á versnun liðabyggingaskemmda var metin með því að nota aðlagð heildar Sharp-skor (modified Total Sharp Score (mTSS)) og þætti þess, úrátustig (erosion score) og þrengingarskor liðbils (joint space narrowing score) í vikum 24/26 og viku 48 í SELECT-EARLY og SELECT-COMPARE.

Meðferð með upadacitinibi 15 mg leiddi af sér marktækt meiri hindrun á versnun liðabyggingaskemmda samanborið við lyfleysu í samsetningu með metotrexati í SELECT-COMPARE og sem einlyfjameðferð í samanburði við metotrexat í SELECT-EARLY (tafla 6). Greiningar á úrátustigi og þrengingarskori liðbils voru í samræmi við heildarniðurstöðurnar. Hlutfall sjúklinga þar sem engin versnun sást á röntgenmyndum (mTSS breyting ≤ 0) var marktækt hærra með upadacitinibi 15 mg í báðum rannsóknunum. Hömlun á versnun liðabyggingaskemmda viðhélst í gegnum viku 96 í báðum rannsóknum fyrir sjúklinga sem fengu upadacitinib 15 mg. (byggt á fyrirliggjandi niðurstöðum frá 327 sjúklingum í SELECT-COMPARE og 238 sjúklingum í SELECT-EARLY).

Tafla 6 Breytingar samkvæmt röntgenmyndum

Rannsókn	SELECT EARLY Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metotrexati		SELECT COMPARE Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við metotrexati		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Meðferðarhópur					
Aðlagð heildar Sharp-skor, meðalbreyting frá grunnlínu:					
Vika 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Vika 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^c	0,4
Hlutfall sjúklinga með enga versnum samkvæmt röntgenmynd^d:					
Vika 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Vika 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Skammstafanir: ADA = adalimumab; IR = ófullnægjandi svörun; MTX = metotrexat; PBO = lyfleysa; UPA= upadacitinib					
^a Öll gögn fyrir lyfleysu í viku 48 voru fengin með línulegum framreikningi					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Enginn versnun var skilgreind sem mTSS breyting ≤ 0					

Rannsókn	SELECT EARLY Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metotrexati	SELECT COMPARE Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við metotrexati
^e tölulegt $p \leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat ^f p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,01$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat ^g p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat		

Svörun með tilliti til líkamsfærni og heilsutengdar niðurstöður

Meðferð með upadacitinibi, annaðhvort einu sér eða samhlíða hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum, hafði í för með sér marktækt meiri bata á líkamsfærni samanborið við öll samanburðarlyfin samkvæmt HAQ-DI mælingum (sjá töflu 7). Bati á HAQ-DI viðhélst í 3 ár hjá sjúklingum sem héldu áfram á upprunalegu meðferðinni með upadacitinibi 15 mg samkvæmt fyrirliggjandi niðurstöðum úr SELECT-COMPARE og SELECT-EARLY.

Tafla 7 Meðalbreytingar á HAQ-DI^{a,b} frá grunnlínu

Rannsókn	SELECT EARLY Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið meðferð með metotrexati		SELECT MONO Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við metotrexati		SELECT NEXT Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við hefðbundnum sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum		SELECT COMPARE Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við metotrexati			SELECT BEYOND Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við sjúkdómstemprandi líftækni gigtarlyfjum	
	Meðferðar- hópur	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Meðalskor við grunnlínu	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Vika 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
Vika 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Skammstafanir: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ fötlunarstuðull); IR = ófullnægjandi svörun; MTX = metotrexat; PBO = lyfleysa; UPA = upadacitinib

^a Gögnin sem eru sýnd eru meðaltöl

^b Health Assessment Questionnaire-Disability Index: 0=best, 3=verst; 20 spurningar; 8 flokkar: klæðnaður og snyrting, fara á fætur, borða, ganga, hreinlæti, seiling, grip, og athafnir.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat

^h tölulegt $p \leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu eða metotrexat

ⁱ tölulegt $p \leq 0,01$ upadacitinib samanborið við adalimumab

Í rannsóknnum SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT og SELECT-COMPARE hafði meðferð með upadacitinib 15 mg marktækan ávinning á meðal tímalengd stífleika í liðum að morgni samanborið við lyfleysu eða metotrexat.

Í klínísku rannsóknunum greindu sjúklingar sem fengu upadacitinib frá marktækum ávinning varðandi lífsgæði, mælt með Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary samanborðið við lyfleysu og metotrexat. Enn fremur greindu sjúklingar sem fengu upadacitinib frá marktækum ávinningi varðandi þreytu, mælt með FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) kvarða, samanborið við lyfleysu.

Sóraliðagigt

Verkun og öryggi 15 mg af upadacitinibi einu sinni á dag voru metin í tveimur 3. fasa slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum 18 ára eða eldri með miðlungsvirka eða mjög virka sóraliðagigt. Allir sjúklingar voru með virka sóraliðagigt sem hafði varað að minnsta kosti 6 mánuði samkvæmt greiningarskilmerkjum fyrir sóraliðagigt (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)), að minnsta kosti 3 auma liði og að minnsta kosti 3 bólgna liði og virk sórahúðmeini eða sögu um sóra. Í báðum rannsóknum var aðalendapunkturinn hlutfall sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 12.

SELECT-PsA 1 var 24. vikna rannsókn á 1705 sjúklingum sem voru með ófullnægjandi svörun við eða höfðu óþol fyrir að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi gigtarlyfi. Við grunnlínu tóku 1393 sjúklingar (82%) inn að minnsta kosti eitt samhliða ólíftæknilegt sjúkdómstemprandi gigtarlyf; 1084 sjúklingar (64%) fengu samhliða MTX eingöngu og 311 sjúklingar (18%) fengu einlyfjameðferð. Sjúklingar fengu 15 eða 30 mg af upadacitinibi, adalimumabi eða lyfleysu einu sinni á dag. Við viku 24 fengu allir sjúklingar sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu 15 mg eða 30 mg af upadacitinibi einu sinni á dag í staðinn, á blindaðan hátt. SELECT-PsA 1 fól í sér langtímaframhaldsrannsókn í allt að 5 ár.

SELECT-PsA 2 var 24. vikna rannsókn á 642 sjúklingum sem voru með ófullnægjandi svörun við eða höfðu óþol fyrir að minnsta kosti einu sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfi. Við grunnlínu tóku 296 sjúklingar (46%) inn að minnsta kosti eitt samhliða ólíftæknilegt sjúkdómstemprandi gigtarlyf; 222 sjúklingar (35%) fengu samhliða MTX eingöngu og 345 sjúklingar (54%) fengu einlyfjameðferð. Sjúklingar fengu 15 eða 30 mg af upadacitinibi eða lyfleysu einu sinni á dag. Við viku 24 fengu allir sjúklingar sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu 15 mg eða 30 mg af upadacitinibi einu sinni á dag í staðinn, á blindaðan hátt. SELECT-PsA 2 fól í sér langtímaframhaldsrannsókn í allt að 3 ár.

Klínísk svörun

Í báðum rannsóknunum náði tölfræðilega marktækur meirihluti sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg af upadacitinibi ARC20 svörun, samanborið við lyfleysu í viku 12 (tafla 8). Tíminn sem leið þar til verkun kom fram var stuttur fyrir allar mælingar og fyrir ACR20 kom betri svörun fram allt frá viku 2.

Meðferð með upadacitinibi 15 mg leiddi af sér bata í hverjum og einum ACR þætti, þar með talið fjölda aumra/sárna og bólginna liða, heildarmati sjúklings og læknis, HAQ-DI, verkjamati og hsCRP, samanborið við lyfleysu.

Í SELECT-PsA 1, var sýnt fram á að upadacitinib 15 mg var ekki lakara en adalimumab í hlutfalli sjúklinga sem náðu ACR20 svörun í viku 12. Hins vegar var ekki hægt að sýna fram á yfirburði fram yfir adalimumab.

Í báðum rannsóknum kom fram samkvæm svörun ein og sér eða ásamt methotrexati fyrir aðalendapunkta og lykilaukaendapunkta.

Sýnt var fram á verkun upadacitinibs 15 mg óháð mati á undirhópum, þar á meðal grunnlínugildi BMI, grunnlínugildi hsCRP og fjölda fyrri sjúkdómstemprandi ólíftækni gigtarlyfja (≤ 1 eða >1).

Tafla 8 Klínísk svörun í SELECT-PsA 1 og SELECT-PsA 2

Rannsókn	SELECT-PsA 1 Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við sjúkdómstemprandi ólíftækni gigtarlyfjum			SELECT-PsA 2 Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % sjúklinga (95% öryggismörk)					
Vika 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Samnborið við lyfleysu (95% öryggismörk)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
Vika 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Vika 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % sjúklinga (95% öryggismörk)					
Vika 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Vika 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Vika 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % sjúklinga (95% öryggismörk)					
Vika 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Vika 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Vika 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
Lítill sjúkdómssvirkni (MDA), % sjúklinga (95% öryggismörk)					
Vika 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Vika 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e
Vika 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Hjöðnun heilabólgu (LEI=0), % sjúklinga (95% öryggismörk)^a					
Vika 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Vika 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Vika 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Hjöðnun fingurbólgu (LDI=0), % sjúklinga (95% öryggismörk)^b					
Vika 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Vika 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Vika 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI75, % sjúklinga (95% öryggismörk)^c					
Vika 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
Vika 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Vika 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % sjúklinga (95% öryggismörk)^c					
Vika 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Vika 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Vika 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
Skammstafanir: ACR20 (eða 50 eða 70) = American College of Rheumatology $\geq 20\%$ (eða $\geq 50\%$ eða $\geq 70\%$) bati; ADA = adalimumab; IR = ófullnægjandi svörun; PASI75 (eða 90) $\geq 75\%$ (eða $\geq 90\%$) bæting á sórasvæði og alvarleikastigi; PBO = placebo (lyfleysa); UPA= upadacitinib Sjúklingar sem hættu slembiraðaðri meðferð eða voru með ófullnægjandi gögn í matsviku voru flokkaðir sem engin svörun í greiningunum. Þátttakendur sem fengu bata í viku 16 voru flokkaðir sem engin svörun í greiningunum, fyrir litla sjúkdómssvirkni, hjöðnun heilabólgu og hjöðnun fingurbólgu í viku 24/56.					

Rannsókn	SELECT-PsA 1 Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við sjúkdómstemprandi ólíftækni gigtarlyfjum	SELECT-PsA 2 Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við sjúkdómstemprandi líftæknigigtarlyfjum
<p>^a Hjá sjúklingum með heilabólgu við grunnlínugildi (n=241, 270, og 265, tilgreint í sömu röð, fyrir SELECT-PsA 1 og n=144 og 133, tilgreint í sömu röð, fyrir SELECT-PsA 2)</p> <p>^b Hjá sjúklingum með fingurbólgu við grunnlínugildi (n=126, 136, og 127, tilgreint í sömu röð, fyrir SELECT-PsA 1 og n=64 og 55, tilgreint í sömu röð, fyrir SELECT-PsA 2)</p> <p>^c Hjá sjúklingum með sóra á $\geq 3\%$ líkamsyfirborðs við grunnlínugildi (n=211, 214, og 211, tilgreint í sömu röð, fyrir SELECT-PsA 1 og n=131 og 130, tilgreint í sömu röð, fyrir SELECT-PsA 2)</p> <p>^d aðalendapunktur</p> <p>^e p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu</p> <p>^f p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,001$ upadacitinib samanborið við adalimumab (próf til að sýna að verkun sé ekki lakari)</p>		

Svörun samkvæmt röntgenmyndum

Í SELECT-PsA 1, var hömlun á versnun liðabyggingaskemmda metin með röntgenmyndum og tjáð sem breytingin frá grunnlínugildi í aðlöguðu Sharp-skori (modified Total Sharp Score, mTSS) og þáttum þess, úrátustigi (erosion score) og þrengingarskori liðbils, í viku 24.

Meðferð með upadacitinibi 15 mg leiddi af sér marktækt meiri hindrun á versnun liðabyggingaskemmda samanborið við lyfleysu í viku 24 (tafla 9). Úrátustig og þrengingarskor liðbils voru í samræmi við heildarniðurstöðurnar. Hlutfall sjúklinga þar sem engin versnun sást á röntgenmyndum (mTSS breyting $\leq 0,5$) var hærra með upadacitinibi 15 mg samanborið við lyfleysu í viku 24.

Tafla 9 Breytingar samkvæmt röntgenmyndum í SELECT-PsA 1

Meðferðarhópur	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Aðlagð heildar Sharp-skor, meðalbreyting frá grunnlínu (95% öryggismörk)			
Vika 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
Vika 56 ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Hlutfall sjúklinga með enga versnun samkvæmt röntgenmynd^d, % (95% öryggismörk)			
Vika 24	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
Vika 56 ^a	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Skammstafanir: ADA = adalimumab; PBO = lyfleysa; UPA= upadacitinib			
^a Öll gögn fyrir lyfleysu í viku 56 voru fengin með línulegum framreikningi			
^b Enginn versnun var skilgreind sem mTSS breyting $\leq 0,5$			
^c p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu			

Svörun með tilliti til líkamsfærni og heilsutengdar niðurstöður

Í SELECT-PsA 1, sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg marktækt meiri bata á líkamsfærni frá grunnlínu samkvæmt HAQ-DI mælingum í viku 12 (-0,42 [95% öryggismörk: -0,47; -0,37]) samanborið við lyfleysu (-0,14 [95% öryggismörk: -0,18; -0,09]); bati hjá sjúklingum sem fengu meðferð með adalimumabi var -0,34 (95% öryggismörk: -0,38;-0,29). Í SELECT-PsA 2, sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg marktækt meiri bata frá grunnlínugildi samkvæmt HAQ-DI mælingum í viku 12 (-0,30 [95% öryggismörk: -0,37; -0,24]) samanborið við lyfleysu (-0,10 [95% öryggismörk: -0,16;-0,03]). Bati á líkamsfærni hélst út viku 56 í báðum rannsóknunum.

Heilsutengd lífsgæði voru metin samkvæmt SF-36v2. Í báðum rannsóknunum fundu sjúklingar sem höfðu fengið upadacitinib 15 mg marktækt meiri bata frá grunnlínugildi í Physical Component Summary skori samanborið við lyfleysu í viku 12. Bati frá grunnlínugildi hélst út viku 56 í báðum rannsóknunum.

Sjúklingar sem fengu upadacitinib 15 mg fundu fyrir marktækri minnkun frá grunnlínugildi á þreytu, samkvæmt mælingum með FACIT-F skori í viku 12, samanborið við lyfleysu í báðum rannsóknum. Bati frá grunnlínugildi hélst út viku 56 í báðum rannsóknunum.

Við grunnlínugildi var tilkynnt um sórahryggliðabólgu (psoriatic spondylitis) hjá 31% sjúklinga í SELECT-PsA 1 og hjá 34% sjúklinga í SELECT-PsA 2. Sjúklingar með sórahryggliðabólgu sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg sýndu bata frá grunnlínugildi í skori Bath mælikvarða á sjúkdómsvirkni hrygggigtar (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI), samanborið við lyfleysu í viku 24. Bati frá grunnlínugildi hélst út viku 56 í báðum rannsóknunum.

Áslægur hryggbólgujúkdómur

Áslægur hryggbólgujúkdómur án vísbendinga um hrygggigt samkvæmt röntgengreiningu

Virgni og öryggi 15 mg af upadacitinibi einu sinni á dag voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum 18 ára eða eldri með virkan áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hrygggigt. Rannsóknin SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) var 52 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu á 314 sjúklingum með virkan áslægan hryggbólgujúkdóm án vísbendinga um hrygggigt með ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti tveimur bólgueyðandi gigtarlyfjum eða höfðu óþol eða frábendingu fyrir bólgueyðandi gigtarlyfjum. Sjúklingar verða að hafa haft hlutlæg bólgueinkenni með hækkun á C-reactive próteini (skilgreind sem > eðlileg efri mörk) og/eða spjaldliðsbólgu samkvæmt segulómun og engin afgerandi merki um liðabyggingaskemmdir í spjaldliðum samkvæmt röntgenmynd. Sjúklingar voru með virkan sjúkdóm samkvæmt skilgreiningu BASDAI-kvarðans (mælikvarða Bath á sjúkdómsvirkni hryggliðabólgu) ≥ 4 og mat sjúklings á heildarsársauka í baki ≥ 4 á kvarða frá 0–10 við skimun og upphafsgildi. Við grunnlínugildi höfðu sjúklingar einkenni áslægs hryggbólgujúkdóms án vísbendinga um hrygggigt samkvæmt röntgengreiningu í að meðaltali 9,1 ár og 29,1% sjúklinga notuðu samhliða hefðbundið sjúkdómstemprandi gigtarlyf. 32,9% sjúklinganna voru með ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir meðferð með líftæknigigtarlyfi. Sjúklingar fengu 15 mg af upadacitinibi eða lyfleysu einu sinni á sólarhring. Við viku 52 fengu allir sjúklingar sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu 15 mg af upadacitinibi einu sinni á sólarhring. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði skorinu 40 í svörunarmati SpondyloArthritis International Society (ASAS40) í viku 14. Rannsóknin fól í sér langtímaframhaldrannsókn í allt að 2 ár. Sem stendur liggja aðeins fyrir gögn um virkni fram að viku 14 og eru þau kynnt.

Klínísk svörun

Í SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) náði marktækur meirihluti sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg af upadacitinibi ASAS40 svörun, samanborið við lyfleysu í viku 14 (tafla 10).

Tölulegur munur á milli meðferðarhópa kom fram á öllum tímupunktum frá viku 2 til viku 14.

Meðferð með upadacitinibi 15 mg leiddi af sér bata í hverjum og einum ASAS þætti (almennt mat sjúklings á sjúkdómsvirkni, heildarmat áársauka í baki, bólgu og virkni) og öðrum mælingum á sjúkdómsvirkni, þar á meðal hsCRP, samanborið við lyfleysu í viku 14.

Sýnt var fram á verkun upadacitinibs 15 mg í mismunandi undirhópum, þar á meðal kyni, upphafsgildi BMI, tímalengd einkenna áslægs hryggbólgujúkdóms án vísbendinga um hrygggigt samkvæmt röntgengreiningu, upphafsgildi hsCRP, spjaldliðsbólgu samkvæmt segulómun og fyrri notkun líftæknigigtarlyfja.

Tafla 10. Klínísk svörun í SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Meðferðarhópur	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % sjúklinga (95% öryggismörk)^a		
Vika 14	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)
Samanborið við lyfleysu (95% öryggismörk)	22,2 (12,1; 32,3) ^b	
ASAS20, % sjúklinga (95% öryggismörk)^a		
Vika 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) ^b
ASAS sjúkdómshlé að hluta til, % sjúklinga (95% öryggismörk)		
Vika 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) ^c
Lítill sjúkdómsvirkni (BASDAI 50), % sjúklinga (95% öryggismörk)		
Vika 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) ^b
Breyting frá grunnlínu í ASDAS-CRP (95% öryggismörk)		
Vika 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) ^b
ASDAS óvirkur sjúkdómur, % sjúklinga (95% öryggismörk)		
Vika 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6) ^c
ASDAS lítill sjúkdómsvirkni, % sjúklinga (95% öryggismörk)		
Vika 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) ^b

Skammstafanir: ASAS20 (eða ASAS40) = mat SpondyloArthritis International Society $\geq 20\%$ (eða $\geq 40\%$) bati; ASDAS-CRP = sjúkdómsvirkniskor hryggliðabólgu, C-viðbragðsnæmt prótein; BASDAI = Mælikvarði Bath á sjúkdómsvirkni hryggliðabólgu; PBO = placebo (lyfleysa); UPA= upadacitinib

^a ASAS20 (ASAS40) svörun er skilgreind sem $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) bati og alger bati frá grunnlínugildinu ≥ 1 (≥ 2) eining(ar) (svið 0 til 10) í ≥ 3 af 4 hópum (almennt mat sjúklings, heildarverkir í baki, færni og bólga) og engin versnun í mögulegum eftirstandandi hópi (skilgreind sem versnun $\geq 20\%$ og ≥ 1 eining fyrir ASAS20 eða skilgreind sem versnun á > 0 einingum fyrir ASAS40).

^b p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu

^c p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,01$ upadacitinib samanborið við lyfleysu

Fyrir tvíendapunkta eru niðurstöður byggðar á greiningu á tilreikningi þeirra sem ekki svöruðu meðferð ásamt mörgum tilreikningum. Fyrir samfellda endapunkta eru niðurstöður byggðar á miðgildi breytinga með minnstu ferkum frá grunnlínugildi með því að nota blönduð módel fyrir greiningu á endurteknum ráðstöfunum.

Svörun með tilliti til líkamsfærni og heilsutengdar niðurstöður

Sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg sýndu marktækt meiri bata á líkamsfærni samanborið við lyfleysu miðað við upphafsgildi samkvæmt BASFI mælingum í viku 14.

Sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg sýndu marktækt meiri bata í heildarmati á sársauka í baki og bakverk að nóttu samanborið við lyfleysu í viku 14.

Sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg sýndu marktækt meiri bata á heilsutengdum lífsgæðum og almennu heilsufari samkvæmt mælingu með ASQoL og ASAS-heilsumælikvarðanum samanborið við lyfleysu í viku 14.

Hlutlæg mæling á bólgu

Bólgu-einkenni voru metin með segulóm skoðun og tjáð sem breyting frá upphafsgildi í SPARCC skori fyrir hrygg. Í viku 14 kom fram marktækt meiri bati á bólgu-einkennum í spjaldliðum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg, samanborið við lyfleysu.

Hryggigigt (hryggbólgu sjúkdómur með hryggigigt samkvæmt röntgengreiningu)

Verkun og öryggi upadacitinibs 15 mg einu sinni á sólarhring var metið í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á sjúklingum 18 ára eða eldri með virka hryggigigt, samkvæmt skori Bath mælikvarða á sjúkdómsvirkni hryggigigtar ≥ 4 og mati sjúklings á heildarsársauka í baki ≥ 4 . Báðar rannsóknirnar fólu í sér langtímaframhaldsrannsókn í allt að 2 ár.

SELECT-AXIS 1 var 14 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu á 187 sjúklingum með hryggigigt með ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti tveimur bólgu-eyðandi gigtarlyfjum eða höfðu óþol eða frábendingu fyrir bólgu-eyðandi gigtarlyfjum og höfðu ekki áður notað sjúkdómstemplandi líftæknigigtarlyf. Við grunnlínugildi höfðu sjúklingar einkenni hryggigigtar í að meðaltali 14,4 ár og um það bil 16% sjúklinga notuðu samhliða hefðbundið sjúkdómstemplandi gigtarlyf. Sjúklingar fengu 15 mg af upadacitinibi eða lyfleysu einu sinni á sólarhring. Við viku 14 fengu allir sjúklingar sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu 15 mg af upadacitinibi einu sinni á sólarhring. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði skorinu 40 í svörunarmati SpondyloArthritis International Society (ASAS40) í viku 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) var 14 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu með 420 sjúklingum með hryggliðabólgu sem áður höfðu fengið líftæknigigtarlyf (hjá 77,4% skorti verkun TNF-hemils eða interleukin-17-hemils (IL-17i), 30,2% höfðu óþol, 12,9% höfðu áður fengið tvö líftæknigigtarlyf án skorts á verkun). Við grunnlínugildi höfðu sjúklingar einkenni hryggliðabólgu í að meðaltali 12,8 ár og um það bil 31% sjúklinga notaði samhliða hefðbundið sjúkdómstemplandi gigtarlyf. Sjúklingar fengu 15 mg af upadacitinibi eða lyfleysu einu sinni á sólarhring. Við viku 14 fengu allir sjúklingar sem hafði verið slembiraðað til að fá lyfleysu 15 mg af upadacitinibi einu sinni á sólarhring. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu skorinu 40 í svörunarmati SpondyloArthritis International Society (ASAS40) í viku 14.

Klínísk svörun

Í báðum rannsóknunum náði marktækur meirihluti sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg af upadacitinibi ASAS40 svörun, samanborið við lyfleysu í viku 14 (tafla 11). Tölulegur munur á milli meðferðarhópa kom fram í viku 2 í SELECT-AXIS 1 og viku 4 í SELECT-AXIS 2 (AS) fyrir ASAS40.

Meðferð með upadacitinibi 15 mg leiddi af sér bata í hverjum og einum ASAS þætti (almennt mat sjúklings á sjúkdómsvirkni, heildarmat á sársauka í baki, bólgu og virkni) og öðrum mælingum á sjúkdómsvirkni, þar á meðal hsCRP, í viku 14, samanborið við lyfleysu.

Sýnt var fram á verkun upadacitinibs 15 mg óháð mati á undirhópum, þar á meðal kyni, grunnlínugildi BMI, tímalengd einkenna hryggigigtar, grunnlínugildi hsCRP og fyrri notkun líftæknigigtarlyfja.

Tafla 11 Klínísk svörun

Rannsókn	SELECT-AXIS 1 Ekki áður fengið líftæknigigtarlyf		SELECT-AXIS 2 (AS) Ófullnægjandi svörun við líftæknigigtarlyfjum	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Meðferðarhópur				
N	94	93	209	211
ASAS40, % sjúklinga (95% öryggismörk)^{a,b}				
Vika 14	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)
Samanborið við lyfleysu (95% öryggismörk)	26,1 (12,6; 39,5) ^c		26,4 (17,9; 34,9) ^c	
ASAS20, % sjúklinga (95% öryggismörk)^a				
Vika 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^c	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8) ^c
ASAS sjúkdómshlé að hluta til, % sjúklinga (95% öryggismörk)				
Vika 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
Lítill sjúkdómsvirkni (BASDAI 50), % sjúklinga (95% öryggismörk)				
Vika 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
Breyting frá grunnlínu í ASDAS-CRP (95% öryggismörk)				
Vika 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 óvirkur sjúkdómur, % sjúklinga (95% öryggismörk)				
Vika 14	0	16,1 (8,7; 23,6) ^c	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3) ^c
ASDAS lítill sjúkdómsvirkni, % sjúklinga (95% öryggismörk)				
Vika 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 mikill bati, % sjúklinga (95% öryggismörk)				
Vika 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^e	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) ^e
<p>^a ASAS20 (ASAS40) svörun er skilgreind sem $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) bati og alger bati frá grunnildinu ≥ 1 (≥ 2) eining(ar) (svið 0 til 10) í ≥ 3 af 4 hópum (almennt mat sjúklings, heildarverkir í baki, færni og bólga) og engin versnun í mögulegum eftirstandandi hóp (skilgreind sem versnun $\geq 20\%$ og ≥ 1 eining fyrir ASAS20 eða skilgreind sem versnun á > 0 einingum fyrir ASAS40).</p> <p>^b lokaendapunktur</p> <p>^c p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,001$ upadacitinib samanborið við lyfleysu</p> <p>^d p fyrir margfaldan samanburð $\leq 0,01$ upadacitinib samanborið við lyfleysu</p> <p>^e án margfalds samanburðar</p> <p>^f post-hoc greining fyrir SELECT-AXIS 1, án margfalds samanburðar</p> <p>Fyrir tvíendapunkta eru niðurstöður úr viku 14 byggðar á greiningu á tilreikningi þeirra sem ekki svöruðu meðferð (SELECT-AXIS 1) og tilreikningi þeirra sem ekki svöruðu meðferð ásamt mörgum tilreikningum (SELECT-AXIS 2 [AS]). Fyrir samfellda endapunkta eru niðurstöður úr viku 14 byggðar á miðgildi breytinga með minnstu fervikum frá grunnlínugildi með því að nota blönduð módel fyrir greiningu á endurteknum ráðstöfunum.</p>				

Í SELECT-AXIS 1 hélst verkun í 2 ár samkvæmt mati á endapunktum sem koma fram í töflu 11.

Svörun með tilliti til líkamspærni og heilsutengdar niðurstöður

Í báðum rannsóknunum sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg sýndu marktækt meiri bata á líkamspærni samanborið við lyfleysu samkvæmt BASFI mælingum (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) í viku 14. Í SELECT-AXIS 1 hélst bati samkvæmt BASFI í 2 ár.

Í SELECT-AXIS 2 (AS) sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg marktækt meiri bata í heildarmati á sársauka í baki og bakverk að nóttu samanborið við lyfleysu í viku 14.

Í SELECT-AXIS 2 (AS) sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg marktækt meiri bata á heilsutengdum lífsgæðum og almennu heilsufari samkvæmt mælingu með ASQoL og ASAS-heilsumælikvarðanum samanborið við lyfleysu í viku 14.

Festumein

Í SELECT-AXIS 2 (AS) sýndu sjúklingar sem voru fyrir með festumein (n=310) og fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg marktækt meiri bata á heilabólgu miðað við lyfleysu samkvæmt mælingu á breytingu frá grunnildi á MASES-kvarðanum (Maastricht-kvarða festumeins hryggliðabólgu) í viku 14.

Hreyfanleiki mænu

Í SELECT-AXIS 2 (AS) sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg marktækt meiri bata á hreyfanleika mænu miðað við lyfleysu samkvæmt mælingu á breytingu frá grunnildi á BASMI-kvarðanum í viku 14.

Hlutlæg mæling á bólgu

Bólgueinkenni voru metin með segulóm skoðun og tjáð sem breyting frá grunnlínugildi í SPARCC skori fyrir hrygg. Í báðum rannsóknunum kom í viku 14 kom fram marktækt meiri bati á bólgueinkennum í hrygg hjá sjúklingum sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg, samanborið við lyfleysu. Í SELECT-AXIS 1 hélst bati á bólgu samkvæmt segulómun í 2 ár.

Ofnæmishúðbólga

Verkun og öryggi upadacitinibs 15 mg og 30 mg einu sinni á sólarhring voru metin í þremur 3. stigs slembiröðuðum tvíblindum, fjölsetra rannsóknum (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 og AD UP) hjá samtals 2.584 sjúklingum (12 ára og eldri). Upadacitinib var metið hjá 344 unglungum og 2.240 fullorðnum sjúklingum með í meðallagi alvarlega til alvarlega ofnæmishúðbólgu sem ekki náðist fullnægjandi stjórn á með staðbundinni lyfjagjöf. Við upphaf þurftu sjúklingar að uppfylla alla eftirfarandi þætti: skor í heildarmati rannsakanda (Investigator's Global Assessment (vIGA-AD)) ≥ 3 í heildarmatinu á ofnæmishúðbólgu (roði, herslismyndun/nabbamyndun og vætlun/hrúðurmyndun) á versnandi mælikvarða 0 til 4, skor á mælikvarða fyrir svæði og alvarleika exems (Eczema Area and Severity Index (EASI)) ≥ 16 (samsett skor fyrir mat á umfangi og alvarleika roða, bjúgs/nabbamyndunar, húðrispa og húðskæningar á 4 mismunandi svæðum líkamans), lágmarks líkamsyfirborðs $\geq 10\%$ og vikulegt tölulegt einkennaskor fyrir versta kláða (Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)) ≥ 4 .

Í öllum þremur rannsóknum fengu sjúklingar upadacitinib 15 mg, 30 mg skammta einu sinni á sólarhring, eða samsvarandi lyfleysu í 16 vikur. Í AD UP rannsókninni fengu sjúklingar einnig samhliða staðbundna barkstera. Eftir að tvíblinda tímabilinu var lokið áttu sjúklingar sem upphaflega voru slembivaldir til að fá upadacitinib að halda áfram að fá sama skammtinn fram að viku 260. Sjúklingum í lyfleysuhópnum var slembiraðað á ný í hlutfallinu 1:1 til að fá upadacitinib 15 mg eða 30 mg fram að viku 260.

Eiginleikar við upphaf

Í rannsóknum á einlyfjameðferð (MEASURE UP 1 og 2), voru 50,0% sjúklinga með vIGA-AD skor 3 (í meðallagi) í upphafi og 50,0% sjúklinga voru með vIGA-AD skor 4 (alvarlegt) í upphafi. Meðalgrunngildi EASI skors var 29,3 og meðalgrunngildi vikulegs einkennaskors fyrir versta kláða var 7,3. Í rannsóknum á samhliða notkun staðbundinna barkstera (AD UP) voru 47,1% sjúklinga í upphafi með vIGA-AD skor 3 (í

meðallagi) og 52,9% sjúklinga voru með vIGA-AD skor 4 (alvarlegt). Meðaltalsgrunnildi EASI skors var 29,7 og meðaltalsgrunnildi vikulegs einkennaskors fyrir versta kláða var 7,2.

Klínísk svörun

Einlyfjameðferð (MEASURE UP 1 OG MEASURE UP 2) og rannsóknir á samhliða notkun staðbundinna barkstera (AD UP)

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg eða 30 mg náði vIGA-AD 0 eða 1, EASI 75 eða ≥ 4 -punkta framför á einkennaskori fyrir versta kláða samanborið við lyfleysu í viku 16. Einnig náðist hraður bati á ásýnd húðar og kláða (sjá töflu 12).

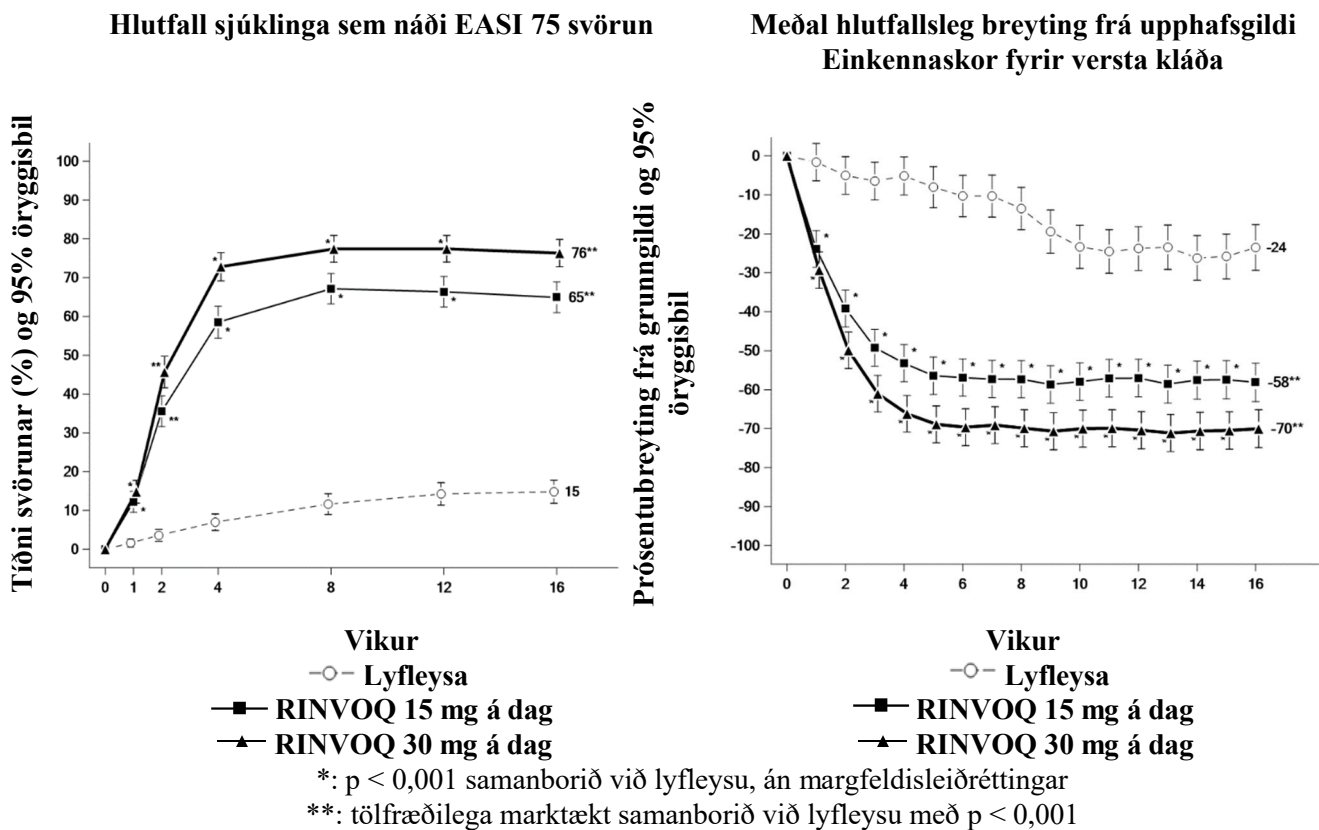
Mynd 1 sýnir hlutfall sjúklinga sem náði EASI 75 svörun og meðalhlutfallsbreyting frá upphafsgildi á einkennaskori fyrir versta kláða, tilgreint í sömu röð fram að viku 16 fyrir MEASURE UP 1 og 2.

Tafla 12 Niðurstöður verkunar upadacitinibs

Rannsókn	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
Meðferðarhópur									
Fjöldi þáttakenda sem var slembiraðað	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Endapunktur í viku 16, hundraðshluti (%) þeirra sem svöruðu (95% CI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (auka aðalendapunktur)	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 (auka aðalendapunktur)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^e (8,16)	23 ^d (18,27)
Einkennaskor fyrir versta kláða ^c (≥ 4 -stiga framför)	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)
Endapunktur snemmkominna framfara, % sem svöruðu (95% CI)									
EASI 75 ^a (vika 2)	4 (1,6)	38 ^d (32,44)	47 ^d (42,53)	4 (1,6)	33 ^d (27,39)	44 ^d (38,50)	7 (4,10)	31 ^d (26,36)	44 ^d (38,50)
Einkennaskor fyrir versta kláða (≥ 4 -punkta framför í viku 1) ^{c,f}	0 (0,1)	15 ^d (11,19)	20 ^d (15,24)	1 (0,2)	7 ^d (4,11)	16 ^d (11,20)	3 (1,5)	12 ^d (8,16)	19 ^d (15,24)
Skammstafanir: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = lyfleysa									

Rannsókn	MEASURE UP 1	MEASURE UP 2	AD UP
Þátttakendur sem notuðu neyðarlyf eða ónógar upplýsingar voru taldir með þeim sem ekki svöruðu meðferð. Fjöldi og hlutfall einstaklinga sem voru tilreiknaðir sem þeir sem ekki svöruðu meðferð í EASI 75 og vIGA-AD 0/1 greiningunum í viku 16 vegna notkunar neyðarlyfs í hópnum sem fengu lyfleysu, upadacitinib 15 mg og upadacitinib 30 mg, í sömu röð, voru 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) í MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) í MEASURE UP 2 og 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) í AD UP.			
^a Byggt á fjölda slembiraðaðra þátttakenda			
^b Svörun sjúklings var skilgreind sem sjúklingur með vIGA-AD 0 eða 1 („laus við sjúkdóm“ eða „næstum laus við sjúkdóm“) með lækun um ≥ 2 punkta á tölulegum kvarða 0-4			
^c Niðurstöður sýndar hjá undirhópi sjúklinga sem voru matstækir (sjúklingar með einkennaskor fyrir versta kláða ≥ 4 við grunnildi)			
^d Tölfræðilega marktækt samanborið við lyfleysu með $p < 0,001$			
^e $p < 0,001$ samanborið við lyfleysu, án margfeldisleiðréttingar			
^f Tölfræðilega marktækar framfarir samanborið við lyfleysu sáust þegar á 1. degi eftir upphaf meðferðar með upadacitinibi 30 mg og 2 dögum eftir upphaf meðferðar með upadacitinibi 15 mg í MEASURE UP 1 og 2			

Mynd 1 Hlutfall sjúklinga sem náði EASI 75 svörun og meðalhlutfall breytinga frá upphafsgildi fyrir einkennaskor fyrir versta kláða í MEASURE UP 1 og MEASURE UP 2



Meðferðaráhrif hjá undirhópum (þyngd, aldur, kyn, kynþáttur og fyrri altæk meðferð með ónæmisbælandi lyfjum) voru í samræmi við niðurstöður hjá meðferðarhópnum í heild.

Niðurstöðum í viku 16 var viðhaldið áfram til og með viku 52 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg eða 30 mg.

Lífsgæði/mat sjúklinga

Tafla 13 Niðurstöður upadacitinib meðferðar skv. mati sjúklinga í viku 16

Rannsókn	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Meðferðarhópur						
Fjöldi þáttakenda sem var slembiraðað	281	281	285	278	276	282
Hundraðshluti (%) þeirra sem svöruðu (95% CI)						
ADerm-SS verkur í húð (≥ 4 -stiga framför) ^a	15 (10,20)	54 ^c (47,60)	63 ^c (57,69)	13 (9,18)	49 ^c (43,56)	65 ^c (59,71)
ADerm-IS svefn (≥ 12 -stiga framför) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^c (48,62)	66 ^c (60,72)	12 (8,17)	50 ^c (44,57)	62 ^c (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30 ^c (25,36)	41 ^c (35,47)	5 (2,7)	24 ^c (19,29)	38 ^c (32,44)
HADS kvíði < 8 og HADS þunglyndi < 8 ^d	14 (8,20)	46 ^c (37,54)	49 ^c (41,57)	11 (6,17)	46 ^c (38,54)	56 ^c (48,64)
Skammstafanir: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = lyfleysa; DLQI = lífsgæðavísir húðsjúkdóma (Dermatology Life Quality Index); HADS = mælikvarði sjúkrahúss fyrir kvíða og þunglyndi (Hospital Anxiety and Depression Scale) Þátttakendur sem notuðu neyðarlyf eða ónógar upplýsingar voru taldir með þeim sem ekki svöruðu meðferð. Viðmiðunarmörk sem eru tilgreind samsvara klínískt mikilvægum lágmarksmun (minimal clinically important difference (MCID)) og voru notuð til að ákvarða svörun. ^a Niðurstöður sýndar hjá undirhópi sjúklinga sem voru matstækir (sjúklingar með matseinkunn > MCID við upphaf). ^b ADerm-IS svefn metur erfiðleika við að sofna, áhrif á svefn og vakna á nóttunni vegna ofnæmishúðbólgu. ^c Niðurstöður sýndar hjá undirhópi sjúklinga sem voru matstækir (sjúklingar með DLQI > 1 við upphaf). ^d Niðurstöður sýndar hjá undirhópi sjúklinga sem voru matstækir (sjúklingar með HADS kvíða ≥ 8 eða HADS þunglyndi ≥ 8 við upphaf) ^e Tölfræðilega marktækt samanborið við lyfleysu með $p < 0,001$						

Sáraristilbólga

Verkun og öryggi upadacitinibs voru metin í þremur fjölsetra, tvíblindum 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu: tvær eins innleiðingarrannsóknir UC-1 (U-ACHIEVE Induction) og UC-2 (U-ACCOMPLISH) ásamt viðhaldsrannsókn UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Virgni sjúkdómsins var byggð á aðlöguðu Mayo-skori (aMS, Mayo-stigakerfi að undanskildu alþjóðlegu mati læknis), sem var á bilinu 0 til 9 og hefur þrjú undirskor sem voru öll 0 (eðlileg) til 3 (alvarlegust): undirskor fyrir tíðni hægða (SFS), undirskor fyrir blæðingu frá endaparmi (RBS) og undirskor fyrir miðlæga endurskoðun með holspeglun (ES).

Innleiðingarrannsóknir (UC-1 og UC-2)

Í UC-1 og UC-2 var 988 sjúklingum (473 sjúklingum og 515 sjúklingum, í þeirri röð) slembiraðað til að fá upadacitinib 45 mg einu sinni á sólarhring eða lyfleysu í 8 vikur með úthlutunarhlutfalli meðferðar 2:1 og voru þeir teknir með í verkunargreiningu. Allir sjúklingarnir sem tóku þátt voru með miðlungs virka til mjög virka sáraristilbólgu, sem var skilgreind sem aMS 5 til 9 með undirskor fyrir miðlæga endurskoðun með holspeglun sem var 2 eða 3, og sýndi að fyrri meðferð hafði ekki borið árangur, þ.m.t. ófullnægjandi svörun, skortur á svörun eða óþol fyrir fyrri hefðbundinni meðferð og/eða meðferð með lífefnalyfi. Fyrri meðferðarrestur eftir að minnsta kosti eina lífefnalyfjameðferð (fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi)

kom fram hjá 52% (246/473) sjúklinga annars vegar og 51% (262/515) sjúklinga hins vegar. Fyrri meðferðarrestur eftir hefðbundna meðferð en ekki lífefnalyf (án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi) kom fram hjá 48% (227/473) sjúklinga annars vegar og 49% (253/515) sjúklinga hins vegar.

Í upphafi meðferðar hjá sjúklingum í rannsóknum UC-1 og UC-2 fengu 39% og 37% sjúklinga barkstera, 1,1% og 0,6% sjúklinga fengu metótrexat og 68% og 69% sjúklinga fengu amínósalicýlöt. Samhliða notkun tíópúríns var ekki leyfð meðan á rannsóknunum stóð. Virkni sjúkdómsins var í meðallagi (aMS $\geq 5, \leq 7$) hjá 61% og 60% sjúklinga og alvarlegur (aMS > 7) hjá 39% og 40% sjúklinga.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé fyrir hvert aMS í viku 8. Tafla 14 sýnir aðal- og lykilaukaendapunktana, þ.m.t. klíníska svörun, græðslu slímhúðar, græðslu slímhúðar með hliðsjón af vefjum og holspeglun og djúpa græðslu slímhúðar.

Tafla 14 Hlutfall sjúklinga sem uppfylltu aðal- og lykilaukaendapunkta verkunar í viku 8 í innleiðingarrannsóknunum UC-1 og UC-2

Endapunktur	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Mismunur á milli meðferða (95% öryggisbil)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Mismunur á milli meðferða (95% öryggisbil)
Klínískt sjúkdómshlé^a	4,8%	26,1%	21,6%* (15,8; 27,4)	4,1%	33,5%	29,0%* (23,2; 34,7)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi ⁺	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi ⁺	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%
Klínísk svörun^b	27,3%	72,6%	46,3%* (38,4; 54,2)	25,4%	74,5%	49,4%* (41,7; 57,1)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi ⁺	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi ⁺	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%
Græðsla slímhúðar^c	7,4%	36,3%	29,3%* (22,6; 35,9)	8,3%	44,0%	35,1%* (28,6; 41,6)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi ⁺	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi ⁺	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%
Græðsla slímhúðar með hliðsjón af vefjum og holspeglun^d	6,6%	30,1%	23,7%* (17,5; 30,0)	5,9%	36,7%	30,1%* (24,1; 36,2)

Endapunktur	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Mismunur á milli meðferða (95% öryggisbil)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Mismunur á milli meðferða (95% öryggisbil)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi ⁺	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi ⁺	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%
Djúp græðsla slímhúðar^e	1,3%	10,7%	9,7%* (5,7; 13,7)	1,7%	13,5%	11,3%* (7,2; 15,3)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi ⁺	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi ⁺	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%

Skammstafanir: PBO = lyfleysa; UPA = upadacitinib; aMS = aðlöguð Mayo-stig byggð á Mayo-stigakerfinu (að undanskildu alþjóðlegu mati læknis), sem var á bilinu 0 til 9 og hefur þrjú undirskor sem voru öll 0 (eðlileg) til 3 (alvarlegust): undirskor fyrir tíðni hægða (SFS), undirskor fyrir blæðingu frá endaparmi (RBS) og undirskor fyrir miðlæga endurskoðun með holspeglun (ES).

⁺Fjöldi sjúklinga með „fyrri meðferðarrest með lífefnalyfi“ í UC-1 og UC-2 eru 78 og 89 í lyfleysuhópnum, og 168 og 173 í hópnum sem fékk upadacitinib 45 mg, í þeirri röð; fjöldi sjúklinga „án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi“ í UC-1 og UC-2 eru 76 og 85 í lyfleysuhópnum, og 151 og 168 í hópnum sem fékk upadacitinib 45 mg, í þeirri röð.

* p < 0,001, leiðréttur munur á milli meðferða (95% öryggisbil)

^aFyrir hvert aMS: Undirskor fyrir tíðni hægða ≤ 1 og ekki hærra en upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu frá endaparmi = 0, undirskor fyrir holspeglun ≤ 1 án viðkvæmni

^bFyrir hvert aMS: lækkun ≥ 2 stig og ≥ 30% frá upphafsgildi og lækkun á undirskori fyrir blæðingu frá endaparmi ≥ 1 frá upphafsgildi eða heildarundirskor fyrir blæðingu frá endaparmi ≤ 1.

^cUndirskor fyrir holspeglun ≤ 1 án ertingar

^dUndirskor fyrir holspeglun ≤ 1 án ertingar og Geboes-stig ≤ 3,1 (sem bendir til daufkyrningaíferðar í < 5% bora, engrar borueyðingar og engrar fleiðrunar, sáramyndunar eða gróvefsmyndunar).

^eUndirskor fyrir holspeglun = 0, Geboes-stig < 2 (sem bendir til engra daufkyrninga í borum eða sérþynnu slímu og engrar aukningar rauðkyrninga, engrar borueyðingar og engrar fleiðrunar, sáramyndunar eða gróvefsmyndunar)

Virgni og einkenni sjúkdóms

Aðlagð Mayo-hlutaskor (paMS) er samsett úr undirskori fyrir tíðni hægða og undirskori fyrir blæðingu frá endaparmi. Einkennasvörun við hverju paMS er skilgreind sem lækkun um ≥ 1 stig og ≥ 30% frá upphafsgildi og lækkun á undirskori fyrir blæðingu frá endaparmi ≥ 1 eða heildarundirskori fyrir blæðingu frá endaparmi ≤ 1. Tölfræðilega marktæk bæting samanborið við lyfleysu fyrir hvert paMS kom fram strax í 2. viku (UC-1: 60,1% samanborið við 27,3% og UC-2: 63,3% samanborið við 25,9%).

Framlengd innleiðsla

Alls 125 sjúklingar í UC-1 og UC-2 sem náðu ekki klínískri svörun eftir 8 vikna meðferð með upadacitinibi 45 mg einu sinni á sólarhring tóku þátt í 8 vikna opnu framlengdu innleiðslutímabili. Eftir

meðferð í 8 vikur til viðbótar (alls 16 vikur) með upadacitinibi 45 mg einu sinni á sólarhring náðu 48,3% sjúklinga klínískri svörun fyrir hvert aMS. Af þeim sjúklingum sem svöruðu meðferð með 45 mg af upadacitinibi einu sinni á sólarhring í 16 vikur, viðhéldu 35,7% og 66,7% sjúklinga klínískri svörun fyrir hvert aMS og 19,0% og 33,3% sjúklinga náðu klínísku sjúkdómshléi fyrir hvert aMS í 52. viku með viðhaldsmeðferð með 15 mg af upadacitinibi og 30 mg einu sinni á sólarhring, í sömu röð.

Viðhaldsrannsókn (UC-3)

Greining á verkun í UC-3 var metin hjá 451 sjúklingi sem náði klínískri svörun fyrir hvert aMS í 8 vikna innleiðslumeðferð með 45 mg af upadacitinibi einu sinni á sólarhring. Sjúklingum var slembiraðað til að fá 15 mg eða 30 mg af upadacitinibi, eða lyfleysu einu sinni á sólarhring í allt að 52 vikur.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé fyrir hvert aMS í viku 52. Tafla 15 sýnir lykilaukaendapunktana, þar með talið viðhald á klínísku sjúkdómshléi, klínískt sjúkdómshlé án barkstera, græðslu slímhúðar, græðslu slímhúðar með hliðsjón af vefjum og holspeglun og djúpa græðslu slímhúðar.

Tafla 15 Hlutfall sjúklinga sem uppfylltu aðal- og lykilaukaendapunkta verkunar í viku 52 í viðhaldsrannsókninni UC-3

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Mismunur á milli meðferða 15 mg samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)	Mismunur á milli meðferða 30 mg samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)
Klínískt sjúkdómshlé^a	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%* (21,7; 39,8)	39,0%* (29,7; 48,2)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi ⁺	7,5%	40,5%	49,1%	33,0%	41,6%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi ⁺	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
Viðhald klíníks sjúkdómshlé^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)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi	N = 22 13,6%	N = 17 76,5%	N = 20 73,0%	62,8%	59,4%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 68,0%	21,3%	39,9%
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera^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)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi	N = 22 13,6%	N = 17 70,6%	N = 20 73,0%	57,0%	59,4%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi	N = 32 28,1%	N = 30 49,4%	N = 38 65,4%	21,3%	37,2%
Græðsla slímhúðar^d	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%* (25,1; 43,7)	46,3%* (36,7; 55,8)
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi ⁺	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi ⁺	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Græðsla slímhúðar með hliðsjón af vefjum og holspeglun^e	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%* (14,8; 32,8)	37,3%* (27,8; 46,8)

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Mismunur á milli meðferða 15 mg samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)	Mismunur á milli meðferða 30 mg samanborið við lyfleysu (95% öryggisbil)
Fyrri meðferðarbrestur með lífefnalyfi ⁺	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
Án fyrri meðferðarbrests með lífefnalyfi ⁺	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
Djúp græðsla slímhúðar^f	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%* (6,0; 20,0)	13,6%* (6,6; 20,6)
Fyrri meðferðarbrestur með lífefnalyfi ⁺	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Án fyrri meðferðarbrests með lífefnalyfi ⁺	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%

Skammstafanir: PBO = lyfleysa; UPA = upadacitinib; aMS = aðlöguð Mayo-stig byggð á Mayo-stigakerfi (að undanskildu alþjóðlegu mati læknis), sem var á bilinu 0 til 9 og hefur þrjú undirskor sem voru öll 0 (eðlileg) til 3 (alvarlegust): undirskor fyrir tíðni hægða (SFS), undirskor fyrir blæðingu frá endaparmi (RBS) og undirskor fyrir miðlæga endurskoðun með holspeglun (ES).

⁺Fjöldi sjúklinga með „fyrri meðferðarbrest með lífefnalyfi“ er 81 í hópnum sem fékk lyfleysu, 71 í hópnum sem fékk upadacitinib 15 mg og 73 í hópnum sem fékk upadacitinib 30 mg. Fjöldi sjúklinga „án fyrri meðferðarbrests með lífefnalyfi“ er 68 í hópnum sem fékk lyfleysu, 77 í hópnum sem fékk upadacitinib 15 mg og 81 í hópnum sem fékk upadacitinib 30 mg.

* p < 0,001, leiðréttur munur á milli meðferða (95% öryggisbil)

^aFyrir hvert aMS: Undirskor fyrir tíðni hægða ≤ 1 og ekki hærra en upphafsgildi, undirskor fyrir blæðingu frá endaparmi = 0, undirskor fyrir holspeglun ≤ 1 án viðkvæmni

^bKlínískt sjúkdómshlé fyrir hvert aMS í viku 52 hjá sjúklingum sem náðu klínísku sjúkdómshléi við lok innleiðslumeðferðar.

^cKlínískt sjúkdómshlé fyrir hvert aMS í viku 52 og án barkstera í ≥ 90 daga rétt fyrir viku 52 hjá sjúklingum sem náðu klínísku sjúkdómshléi við lok innleiðslumeðferðar.

^dUndirskor fyrir holspeglun ≤ 1 án ertingar

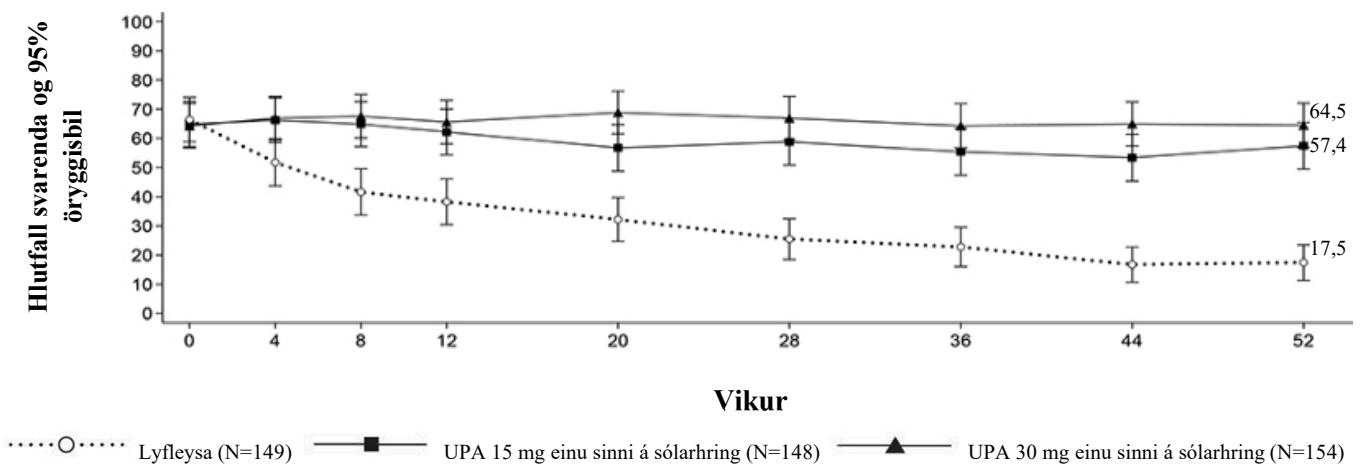
^eUndirskor fyrir holspeglun ≤ 1 án ertingar og Geboes-stig ≤ 3,1 (sem bendir til daufkyrningaíferðar í < 5% bora, engrar borueyðingar og engrar fleiðrunar, sáramyndunar eða gróvefsmyndunar).

^fUndirskor fyrir holspeglun = 0, Geboes-stig < 2 (sem bendir til engra daufkyrninga í borum eða sérþynnu slímu og engrar aukningar rauðkyrninga, engrar borueyðingar og engrar fleiðrunar, sáramyndunar eða gróvefsmyndunar).

Sjúkdómseinkenni

Hlé á einkennum fyrir hvert paMS, skilgreint sem undirskor fyrir tíðni hægða ≤ 1 og undirskor fyrir blæðingu frá endaparmi = 0, náðist með tímanum út viku 52 hjá fleiri sjúklingum sem fengu bæði 15 mg og 30 mg af upadacitinibi einu sinni á sólarhring samanborið við lyfleysu (mynd 2).

Mynd 2 Hlutfall sjúklinga með hlé á einkennum fyrir hvert aðlagð Mayo-hlutaskor yfir tíma í viðhaldsrannsókn UC-3



Mat samkvæmt holspeglun

Sjúkdómshlé samkvæmt holspeglun (eðlilegt útlit slímhúðar í holspeglun) var skilgreint sem undirskor fyrir holspeglun sem var 0. Í viku 8 náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með upadacitinibi 45 mg einu sinni á sólarhring sjúkdómshléi samkvæmt holspeglun, samanborið við lyfleysuhópinn (UC 1: 13,7% samanborið við 1,3%, UC 2: 18,2% samanborið við 1,7%). Í UC-3 náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með upadacitinibi 15 mg og 30 mg einu sinni á sólarhring sjúkdómshléi samkvæmt holspeglun, samanborið við lyfleysu, í viku 52 (24,2% og 25,9% samanborið við 5,6%). Viðhald slímhúðargræðslu í viku 52 (undirskor fyrir holspeglun ≤ 1 án ertingar) kom fram hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu meðferð með upadacitinibi 15 mg og 30 mg einu sinni á sólarhring samanborið við lyfleysu (61,6% og 69,5% samanborið við 19,2%) hjá sjúklingum sem náðu slímhúðargræðslu við lok innleiðingar.

Lífsgæði

Sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi sýndu marktækt meiri og klínískt mikilvægan árangur í heilsutengdum lífsgæðum samkvæmt heildarskori á IBDQ-kvarðanum (Interactive Bowel Disease Questionnaire), samanborið við lyfleysu. Árangur sást á öllum 4 afmörkuðum skorum: altæk einkenni (þ.m.t. þreyta), félagsvirkni, virkni á tilfinningasviði og einkenni frá þörmum (þ.m.t. kviðverkur og bráð hægðalosunarþörf). Breytingar á IBDQ-heildarskori í viku 8 frá upphafsgildi með upadacitinibi 45 mg einu sinni á sólarhring samanborið við lyfleysu voru 55,3 og 21,7 í UC 1 og 52,2 og 21,1 í UC 2, talið í sömu röð. Breytingar á IBDQ-heildarskori í viku 52 frá upphafsgildi voru 49,2; 58,9 og 17,9 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 15 mg, 30 mg af upadacitinibi einu sinni á sólarhring og lyfleysu, talið í sömu röð.

Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun upadacitinibs voru metin í þremur fjölsetra, tvíblindum, 3. stigs samanburðar-rannsóknnum með lyfleysu: tveimur innleiðingarrannsóknnum, CD-1 (U-EXCEED) og CD-2 (U-EXCEL), sem fylgt var eftir með 52 vikna viðhaldsmeðferð og langtímaframhaldsrannsókn CD-3 (U-ENDURE). Samsettu aðalendapunkturarnir voru klínískt sjúkdómshlé og svörun samkvæmt holsjárskoðun í viku 12 í CD-1 og CD-2 og í viku 52 í CD-3.

Sjúklingarnir sem teknir voru inn voru 18 til 75 ára með miðlungsvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (Crohns disease, CD), skilgreindan sem daglega tíðni mjög mjúkra eða vökvakenndra hægða að meðaltali (soft or liquid stool frequency, SF) ≥ 4 og/eða meðaltal stiga fyrir daglega kviðverki (abdominal pain score, APS) ≥ 2 , og miðlægt endurskoðuð gildi fyrir Crohns disease (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 , eða ≥ 4 fyrir einangraðan sjúkdóm í dausgörm (ileal disease), fyrir utan þrængslapáttinn. Sjúklingar með þrængsli í meltingarvegi með einkennum voru útilokaðir frá rannsóknunum á Crohns sjúkdómi.

Innleiðingarrannsóknir (CD-1 og CD-2)

Í CD-1 og CD-2, var 1021 sjúklingi (495 og 526 sjúklingum, í þessari röð) slembiraðað til að fá 45 mg af upadacitinibi einu sinni á dag eða lyfleysu í 12 vikur og var hlutfall úthlutunar meðferðar 2:1.

Í CD-1, sýndu allir sjúklingarnir ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir meðferð með einu eða tveimur lífefnalyfjum (fyrrri meðferðarrestur á lífefnalyfjum). Af þessum sjúklingum voru 61% (301/495) með ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir tveimur eða fleiri meðferðum með lífefnalyfjum.

Í CD-2, sýndu 45% (239/526) sjúklinga ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir meðferð með einu eða fleiri lífefnalyfjum (fyrrri meðferðarrestur á lífefnalyfjum), og 55% (287/526) sýndu ófullnægjandi svörun eða óþol fyrir hefðbundinni meðferð en ekki fyrir meðferð með lífefnalyfjum (án fyrrri meðferðarrests á lífefnalyfjum).

Í upphafi CD-1 og CD-2, fengu 34% og 36% sjúklinga barkstera, 7% og 3% sjúklinga fengu ónæmistemprandi lyf, og 15% og 25% sjúklinga fengu aminosalisýlöt.

Í báðum rannsóknunum, var meðferð með barksterum tröppuð niður frá viku 4 hjá sjúklingum sem fengu barkstera í upphafi meðferðar.

Í báðum rannsóknunum fólst 12 vikna tímabil framlengingarmeðferðar með 30 mg af upadacitinibi einu sinni á dag hjá sjúklingum sem fengu 45 mg af upadacitinibi einu sinni á dag og náðu ekki klínískri svörun samkvæmt SF/APS í 12. viku ($\geq 30\%$ lækkun á tíðni mjög mjúkra eða vökvakenndra hægða að meðaltali á dag og/eða $\geq 30\%$ fækkun kviðverkja á dag að meðaltali, og hvorugt var hærra en í upphafi).

Klínísk sjúkdómsvirkni og einkenni

Í CD-1 og CD-2 náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga, sem fengu meðferð með 45 mg af upadacitinibi, samsetta aðalendapunktinum klínísku sjúkdómshléi í viku 12 samanborið við lyfleysu (tafla 16). Verkun hóst fljótt og náðist svo fljótt sem í viku 2 (tafla 16).

Í báðum rannsóknunum náðu sjúklingar sem fengu 45 mg af upadacitinibi marktækt meiri bata m.t.t. þreytu frá upphafi, samkvæmt FACIT-F stigum í viku 12, samanborið við lyfleysu.

Mat með holsjárskoðun

Í CD-1 og CD-2 náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga, sem fengu meðferð með 45 mg af upadacitinibi, samsetta aðalendapunktinum svörun samkvæmt holsjárskoðun í viku 12 samanborið við lyfleysu (tafla 16). Í CD-1 og CD-2 náði hærra hlutfall sjúklinga, sem fengu meðferð með 45 mg af upadacitinibi, (14% og 19%, í sömu röð) SES-CD 0-2, samanborið við lyfleysu (0% og 5%, í sömu röð).

Tafla 16 Hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunkti og aukaendapunkti verkunar í innleiðingarrannsóknunum CD-1 og CD-2

Rannsókn	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Meðferðar munur (95% CI)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Meðferðar munur (95% CI)
Samsettir aðalendapunktur í viku 12						
Klínískt sjúkdómshlé^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
Svörun samkvæmt holspeglun^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
Aukaendapunktur í viku 12						
Klínískt sjúkdómshlé skv. CDAI^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Klínísk svörun (CR-100)^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
Sjúkdómshlé skv. holspeglun^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Bati í slímhúð^g	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
Snemmkomnir endapunktur						
Klínískt sjúkdómshlé í viku 4^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 í viku 2^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
Skammstafanir: PBO = lyfleysa, UPA = upadacitinib * p < 0,001, leiðréttur munur á milli meðferða (95% öryggisbil) ** p < 0,01, leiðréttur munur á milli meðferða (95% öryggisbil) *** tölulegt p < 0,001 upadacitinib samanborið við lyfleysu, leiðréttur munur á milli meðferða (95% öryggisbil) ^a Daglegt meðaltal SF ≤ 2,8 og APS ≤ 1,0 og hvorugt hærra en upphafsgildi ^b Lækkun á SES-CD > 50% frá upphafi innleiðingarrannsóknarinnar (eða fyrir sjúklinga með SES-CD sem var 4 í upphafi innleiðingarrannsóknarinnar, að minnsta kosti 2-stiga lækkun frá upphafi innleiðingarrannsóknarinnar) ^c CDAI < 150 ^d Lækkun CDAI um að minnsta kosti 100 stig frá upphafsgildi ^e Sterameðferð hætt og klínískt sjúkdómshlé meðal sjúklinga sem voru á sterameðferð við upphaf rannsóknarinnar						

^f SES-CD ≤ 4 og að minnsta kosti 2-stíga lækkun samanborið við upphafsgildi og engin einstök breyta með undirskor > 1

^g SES-CD undirskor fyrir yfirborðssár 0 hjá sjúklingum með SES-CD undirskor fyrir yfirborðssár ≥ 1 í upphafi

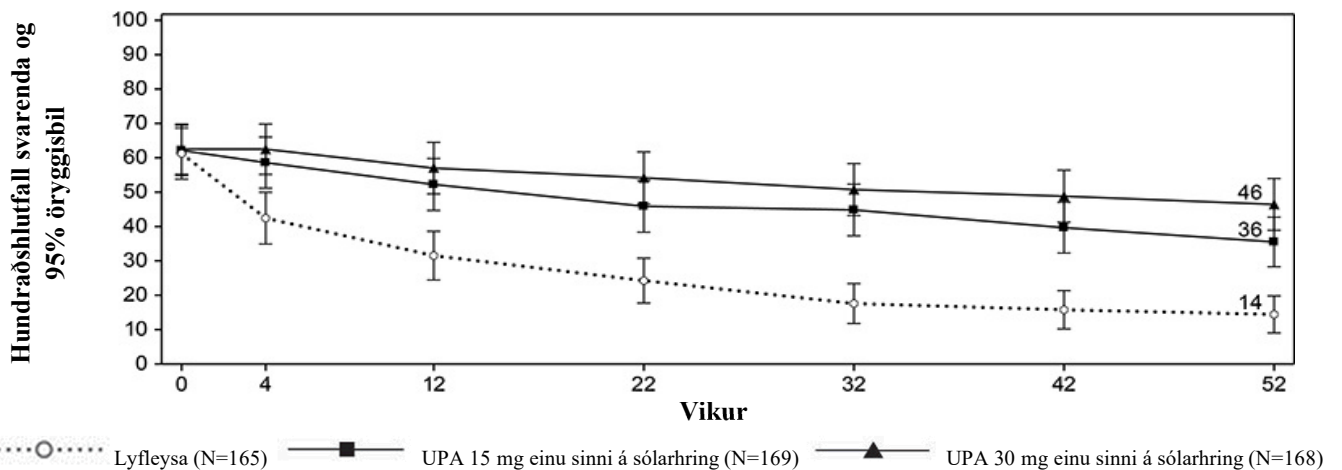
Rannsókn á viðhaldsmeðferð (CD-3)

Greining á verkun í CD-3 fólst í mati á 502 sjúklingum sem náðu klínískri svörun samkvæmt SF/APS með 12 vikna innleiðingarmeðferð með 45 mg af upadacitinibi einu sinni á dag. Sjúklingunum var endurslembiraðað til að fá viðhaldsmeðferð með annað hvort 15 mg eða 30 mg af upadacitinibi einu sinni á dag, eða lyfleysu í 52 vikur.

Klínísk sjúkdómsvirkni og einkenni

Marktækt stærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með 15 mg og 30 mg af upadacitinibi náði samsetta aðalendapunktinum, klínisku sjúkdómshléi, í viku 52 samanborið við lyfleysu (mynd 3, tafla 17).

Mynd 3 Hlutfall sjúklinga sem náðu klínisku sjúkdómshléi í rannsókn CD-3 á viðhaldsmeðferð



Sjúklingar sem fengu 30 mg af upadacitinibi fengu marktækt meiri bata frá upphafsgildi fyrir þreytu, samkvæmt FACIT-F skori í viku 52 samanborið við lyfleysu.

Tafla 17 Hlutfall sjúklinga sem náðu aðalendapunkti og aukaendapunkti verkunar í viku 52 í rannsókn CD 3 á viðhaldsmeðferð

Meðferðarhópur	PBO ⁺ N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Meðferðar- munur 15 mg samanborið við PBO (95% CI)	Meðferðar- munur 30 mg samanborið við PBO (95% CI)
Samsettir aðalendapunktur					
Klínískt sjúkdómshlé^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
Svörun samkvæmt holspeglun^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Fyrri meðferðarrestur með lífefnalyfi	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Án fyrri meðferðarrests með lífefnalyfi	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
Aukaendapunktur					
Klínískt sjúkdómshlé skv. CDAI^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Klínísk svörun (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Viðhald klíníks sjúkdómshlés^{a,f}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Sjúkdómshlé skv. holspeglun^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Bati í slímhúð^h	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Algjört sjúkdómshlé (deep remission)^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*
Skammstafanir: PBO = lyfleysa, UPA = upadacitinib					
+ Lyfleysuhópurinn samanstóð af sjúklingum sem náðu klínískri svörun samkvæmt SF/APS með 45 mg af upadacitinibi í lok innleiðingarrannsóknarinnar og var slembiraðað til að fá lyfleysu í upphafi viðhaldsmeðferðar					
* p < 0,001, leiðréttur munur á milli meðferða (95% öryggisbil)					
** p < 0.01, leiðréttur munur á milli meðferða (95% öryggisbil)					
*** tölulegt p < 0,001 upadacitinib samanborið við lyfleysu, leiðréttur munur á milli meðferða (95% öryggisbil)					
^a Daglegt meðaltal SF ≤ 2,8 og APS ≤ 1,0 og hvorugt hærra en upphafsgildi					
^b Lækkun á SES-CD > 50% frá upphafi innleiðingarrannsóknarinnar (eða fyrir sjúklinga með SES-CD sem var 4 í upphafi innleiðingarrannsóknarinnar, að minnsta kosti 2-stiga lækkun frá upphafi innleiðingarrannsóknarinnar)					

^c CDAI < 150

^d Lækkun CDAI \geq 100 stig frá upphafsgildi

^e Án barksterameðferðar í 90 daga fyrir viku 52 og klínísku sjúkdómshléi náð. Í undirhópi sjúklinga sem voru á barksterum í upphafi innleiðingar, 38% (N=63) í hópnum sem fékk 15 mg af upadacitinibi, 38% (N=63) í hópnum sem fékk 30 mg af upadacitinibi og 5% (N=61) í lyfleysuhópnum voru án barksterameðferðar í 90 daga fyrir viku 52 og í klínísku sjúkdómshléi

^f Skilgreint sem klínísku sjúkdómshléi náð í viku 52 hjá sjúklingum sem náðu klínísku sjúkdómshléi við inngöngu í rannsóknina á viðhaldsmeðferð

^g SES-CD \leq 4 og að minnsta kosti 2-stiga lækkun samanborið við upphafsgildi og engin einstök breyta með undirskor > 1

^h SES-CD undirskor fyrir yfirborðssár 0 hjá sjúklingum með SES-CD undirskor fyrir yfirborðssár \geq 1 í upphafi

ⁱ Klínískt sjúkdómshlé og sjúkdómshlé samkvæmt holspeglun

Sjúklingar sem höfðu ekki náð klínískri svörun eftir innleiðingu upadacitinibs, samkvæmt SF/APS í viku 12 í CD-1 og CD-2 (122 sjúklingar), fengu 30 mg af upadacitinibi einu sinni á dag í 12 vikur til viðbótar. Af þessum sjúklingum náðu 53% klínískri svörun í viku 24. Af sjúklingunum sem svöruðu framlengda meðferðartímabilinu og héldu áfram að fá viðhaldsmeðferð með 30 mg af upadacitinibi náðu 25% klínísku sjúkdómshléi og 22% sýndu svörun samkvæmt holspeglun í viku 52.

Mat samkvæmt holspeglun

Í CD-3 náði marktækt stærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg og 30 mg af upadacitinibi, samsetta aðalendapunktinum, svörun samkvæmt holspeglun, í viku 52 samanborið við lyfleysu (tafla 17). Til viðbótar við holspeglunarendapunktana sem lýst er í töflu 17 náði stærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg og 30 mg (11% og 21%, tilgreint í sömu röð) af upadacitinibi samanborið við lyfleysu (3%) SES-CD 0-2 í viku 52. Sjúkdómshlé án barksterameðferðar samkvæmt holspeglun hjá sjúklingum sem voru á sterum í upphafi náðist hjá stærri hluta sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg og 30 mg (17% og 25%, tilgreint í sömu röð) af upadacitinibi samanborið við lyfleysu (3%) í viku 52.

Hjöðnun einkenna utan meltingarfæra

Hjöðnun einkenna utan meltingarfæra sást hjá stærri hluta sjúklinga sem fengu meðferð með 15 mg af upadacitinibi (25%) og hjá marktækt stærri hluta sjúklinga sem fengu meðferð með 30 mg af upadacitinibi (36%) samanborið við lyfleysu (15%) í viku 52.

Úrlausnar meðferð (rescue treatment)

Í CD-3, gátu sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun eða hættu að svara meðan á viðhaldsmeðferð stóð fengið úrlausnar meðferð með 30 mg af upadacitinibi. Af sjúklingunum sem var slembiraðað í hópinn sem fékk 15 mg af upadacitinibi og fengu úrlausnar meðferð með 30 mg af upadacitinibi í að minnsta kosti 12 vikur, náðu 84% (76/90) klínískri svörun samkvæmt SF/APS og 48% (43/90) náðu klínísku sjúkdómshléi 12 vikum eftir að úrlausnar meðferðin hófst.

Niðurstöður fyrir heilsutengd lífsgæði (Health-related quality of life, HRQOL)

Sjúklingar sem fengu meðferð með upadacitinibi náðu meiri árangri m.t.t. heilsutengdra lífsgæða samkvæmt heildarskori á IBDQ-kvarðanum (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) samanborið við lyfleysu. Árangur sást á öllum 4 afmörkuðum skorum: altækum einkennum (þ.m.t. þreytu) og einkennum frá þörmum (þ.m.t. kviðverkjum og bráðri hægðalosunarþörf), sem og félagsvirkni og tilfinningalegri virkni. Breytingar frá upphafsgildum á IBDQ heildarskori í viku 12 af 45 mg af upadacitinibi einu sinni á dag samanborið við lyfleysu voru 46,0 og 21,6 í CD-1 og 46,3 og 24,4 í CD-2, tilgreint í sömu röð. Breytingar á IBDQ heildarskori í viku 52 frá upphafsgildi voru 59,3, 64,5 og 46,4 hjá sjúklingum sem

fengu meðferð með 15 mg af upadacitinibi, 30 mg af upadacitinibi einu sinni á dag og lyfleysu, tilgreint í sömu röð.

Börn

Samtals var 344 unglíngum á aldrinum 12 til 17 ára með í meðallagi svæsna til svæsna ofnæmishúðbólgu slembiraðað í öllum þremur 3. stigs rannsóknunum til að fá annaðhvort 15 mg (N = 114) eða 30 mg (N = 114) af upadacitinibi eða samsvarandi lyfleysu (N = 116), í einlyfjameðferð eða samhliða meðferð með staðbundnum barksterum. Verkun var sambærileg hjá unglíngum og hjá fullorðnum.

Öryggisupplýsingar hjá unglíngum voru almennt svipaðar og hjá fullorðnum, með skammtaháðum aukningum í tíðni sumra aukaverkana, þar með talið daufkyrningafæð og ristli. Við báðar skammtastærðir var tíðni daufkyrningafæðar lítillega hærri hjá unglíngum samanborið við hjá fullorðnum. Tíðni ristils hjá unglíngum við 30 mg skammtinn var sambærileg og hjá fullorðnum. Rannsókn á öryggi og verkun 30 mg skammtsins hjá unglíngum stendur enn yfir.

Tafla 18 Niðurstöður verkunar upadacitinibs hjá unglíngum í viku 16

Rannsókn	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Meðferðarhópur						
Fjöldi þátttakenda á unglingsaldri sem var slembiraðað	40	42	36	33	40	39
Hundraðshluti (%) þeirra sem svöruðu (95% CI)						
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)
Einkennaskor fyrir versta kláða ^c (≥ 4-stiga framför)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)
Skammstafanir: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = lyfleysa Þátttakendur sem notuðu neyðarlyf eða voru með ónógar upplýsingar voru taldir með þeim sem ekki svöruðu meðferð. ^a Byggt á fjölda slembiraðaðra þátttakenda ^b Svörun sjúklings var skilgreind sem sjúklingur með vIGA-AD 0 eða 1 („laus við sjúkdóm“ eða „næstum laus við sjúkdóm“) með lækkun um ≥ 2 punkta á tölulegum kvarða 0-4. ^c Niðurstöður sýndar hjá undirhópi sjúklunga sem voru matstækir (sjúklingar með einkennaskor fyrir versta kláða ≥ 4 við upphaf).						

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á RINVOQ hjá einum eða fleiri undirhópum barna við langvinnri sjálfvakinni liðagigt (þar með talið iktsýki, sóragigt, hryggbólgu sjúkdómur og sjálfvakinn liðagigt hjá börnum), ofnæmishúðbólgu, sáraristilbólgu og Crohns sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Útsetning upadacitinibs í plasma er í réttu hlutfalli við skammt innan meðferðarskammtabilsins. Jafnvægisþéttni í plasma náðist innan 4 daga með lágmarksuppsöfnun eftir endurteknar lyfjagjafir einu sinni á sólarhring.

Frásog

Eftir lyfjagjöf upadacitinib forðalyfs um munn, frásogast upadacitinib með miðgildi T_{max} á bilinu 2 til 4 klst. Samhliða gjöf upadacitinibs með fituríkri máltíð hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu upadacitinibs (aukning AUC um 29% og C_{max} um 39% til 60%). Í klínískum rannsóknum var upadacitinib gefið án tillits til máltíða (sjá kafla 4.2). *In vitro* er upadacitinib hvarfefni fyrir útflæðisflutningspróteinin P-gp og BCRP.

Dreifing

Próteinbinding upadacitinibs í plasma er 52%. Upadacitinib skiptist svipað á milli plasma og blóðfrumna eins og blóð-plasma hlutfallið, sem er 1,0, bendir til.

Umbrot

Umbrot upadacitinibs verður fyrir tilstilli CYP3A4 með hugsanlega smávægilegu framlagi frá CYP2D6. Lyfjafræðileg virkni upadacitinibs er vegna eiginleika móðursameindarinnar (parent molecule). Í geislamerkingarrannsókn hjá mönnum var óbreytt upadacitinib 79% af heildargeislavirkninni í plasma á meðan aðalumbrotsefnið (afurð einoxunar sem síðan er glucuronid tengd) var 13% af heildargeislavirkni í plasma. Ekki hafa verið greind virk umbrotsefni fyrir upadacitinib.

Brotthvarf

Eftir gjöf á stökum skammti af [^{14}C]-upadacitinib lausn með skjóta verkun, skildist upadacitinib fyrst og fremst út sem óbreytta móðursameindin í þvagi (24%) og hægðum (38%). U.þ.b. 34% upadacitinib skammtsins skildist út sem umbrotsefni. Meðal lokahelmingunartími útskilnaðs var á bilinu 9 til 14 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

AUC fyrir upadacitinib var 18% hærra hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 60 til 89 ml/mín./1,73m²), 33% hærra hjá einstaklingum með í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 30 til 59 ml/mín./1,73m²) og 44% hærra hjá einstaklingum með verulega (áætlaður gaukulsíunarhraði 15 til 29 ml/mín./1,73m²) skerðingu á nýrnastarfsemi, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. C_{max} fyrir upadacitinib var svipað hjá einstaklingum með eðlilega og skerta nýrnastarfsemi. Vægt eða í meðallagi skert nýrnastarfsemi hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu upadacitinibs (sjá kafla 4.2).

Skert lifrjarstarfsemi

Væg (Child Pugh A) og í meðallagi mikil (Child Pugh B) skerðing á lifrjarstarfsemi hafði ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu upadacitinibs. AUC fyrir upadacitinib var 28% hærra hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrjarstarfsemi og 24% hærra hjá einstaklingum í meðallagi mikla skerðingu á lifrjarstarfsemi, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrjarstarfsemi. C_{max} fyrir upadacitinib var óbreytt hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrjarstarfsemi og 43% hærra hjá einstaklingum með í meðallagi mikla skerðingu á lifrjarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrjarstarfsemi.

Upadacitinib var ekki rannsakað hjá einstaklingum með verulega (Child Pugh C) skerðingu á lifrarstarfsemi.

Börn

Lyfjahvörf upadacitinibs hafa ekki enn verið metin hjá börnum með iktsýki, sóraliðagigt, áslægan hryggbólgujúkdóm, sáraristilbólgu og Crohns sjúkdómi (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf upadacitinibs og þéttni við jafnvægi eru svipuð hjá fullorðnum og hjá unglíngum 12 til 17 ára með ofnæmishúðbólgu. Skammtar hjá sjúklingum á unglingsaldri 30 kg til < 40 kg voru ákvarðaðir með því að nota þýðisgreiningu lyfjahvarfalíkans og hermum.

Lyfjahvörf upadacitinibs hjá börnum (< 12 ára) með ofnæmishúðbólgu hafa ekki verið staðfest.

Eðlislægir þættir

Aldur, kyn, líkamsþyngd, kynþáttur og þjóðerni höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu upadacitinibs. Samkvæmni er í lyfjahvörfum upadacitinib hjá sjúklingum með iktsýki, sóraliðagigt, áslægan hryggbólgujúkdóm, ofnæmishúðbólgu, sáraristilbólgu og Crohns sjúkdómi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi.

Útsetning upadacitinibs (byggt á AUC) við u.þ.b. 4-faldan klínískan 15 mg skammt og 10-faldan klínískan 15 mg skammt, 2-faldan og 5-faldan klínískan 30 mg skammt og 1,7-faldan og 4-faldan klínískan 45 mg skammt hjá karlkyns og kvenkyns Sprague Dawley rottum, í þeirri röð, var ekki krabbameinsvaldandi í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá Sprague-Dawley rottum. Upadacitinib var ekki krabbameinsvaldandi í 26 vikna rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic erfðabreyttum músum.

Upadacitinib hafði ekki stökkbreytandi áhrif eða eiturverkun á erfðaeftni samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og *in vivo* rannsókna á stökkbreytingum á erfðaeftni og litningagöllum.

Upadacitinib hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum við útsetningu allt að 17- og 34-faldan ráðlagðan 45 mg hámarksskammt fyrir menn hjá karlkyns eða kvenkyns rottum, tilgreint í sömu röð, byggt á AUC í rannsókn á frjósemi og snemmbúnum fósturþroska. Skammtaháð aukning á fósturvísun í tengslum við fósturmissi eftir hreiðrun (post-implantation losses) í þessari frjósemisrannsókn á rottum var talin vera vegna áhrifa upadacitinibs á þroska eða vanskapandi áhrifa þess. Engar aukaverkanir komu fram við útsetningarmörk undir klínískri útsetningu (byggt á AUC). Fósturmissir eftir hreiðrun kom fram við 9-faldar klínískar útsetningar við ráðlagða 45 mg hámarksskammta fyrir menn (byggt á AUC).

Í dýrarrannsóknum á þroska fósturvísis/fósturs hafði upadacitinib vanskapandi áhrif á bæði rottur og kanínur. Upadacitinib hjá rottum og kanínum olli aukinni vansköpun í beinagrind hjá rottum við útsetningu sem jafngildir 1,6, 0,8 og 0,6 klínísk útsetningarmörk (byggt á AUC) og við ráðlagða 15 mg, 30 mg og 45 mg hámarksskammta fyrir menn, tilgreint í sömu röð. Hjá kanínum kom fram aukin tíðni vansköpunar í hjarta- og æðakerfi við 15-, 7,6- og 6-falda klíníska útsetningu við 15 mg, 30 mg og 45 mg skammta (byggt á AUC), tilgreint í sömu röð.

Eftir gjöf upadacitinibs hjá mjólkandi rottum varð þéttni upadacitinibs í mjólk jafngild þéttinni í plasma með tíð og tíma, þar sem útsetning í mjólk var um það bil 30-falt hærri samanborið við þéttinni í plasma

móður. Um það bil 97% af upadacitinib-tengdu efni í mjólk var móðursameindin (parent molecule), upadacitinib.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald töflu

Örkristallaður sellulósi
Hýprómellósi
Mannítól
Tartarsýra
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)
Makrógól
Talkúm
Títantvíoxíð (E171)
Svart járnnoxíð (E172) (15 mg styrkleiki eingöngu)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172) (45 mg styrkleiki eingöngu)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

RINVOQ 15 mg forðatöflur

Forðatöflur í þynnum: 2 ár
Forðatöflur í glösum: 3 ár

RINVOQ 30 mg forðatöflur

Forðatöflur í þynnum: 2 ár
Forðatöflur í glösum: 3 ár

RINVOQ 45 mg forðatöflur

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegu þynnunni eða glösinu til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

RINVOQ 15 mg forðatöflur

Pólývínýlklóríð/pólýetýlen/pólýklórótríflúoretýlen – ál dagatalsþynnur í pakkningum sem innihalda 28 eða 98 forðatöflur eða fjölpakkningum sem innihalda 84 (3 pakkningar með 28) forðatöflur.

HDPE glös með þurrkefni og pólýprópýlen loki í öskju sem inniheldur 30 forðatöflur.
Pakkningastærð: 1 glas (30 forðatöflur) eða 3 glös (90 forðatöflur).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

RINVOQ 30 mg forðatöflur

Pólývínýlklóríð/pólýetýlen/pólýklórótríflúoretýlen – ál dagatalsþynnur í pakkningum sem innihalda 28 eða 98 forðatöflur.

HDPE glös með þurrkefni og pólýprópýlen loki í öskju sem inniheldur 30 forðatöflur.
Pakkningastærð: 1 glas (30 forðatöflur) eða 3 glös (90 forðatöflur).

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

RINVOQ 45 mg forðatöflur

Pólývínýlklóríð/pólýetýlen/pólýklórótríflúoretýlen ál dagatalsþynnur í pakkningum sem innihalda 28 forðatöflur.

HDPE-glös með þurrkefni og pólýprópýlen loki í öskju sem inniheldur 28 forðatöflur.

Ekki er víst að allar pakkningar séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. desember 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef {heiti lyfjastofnunar aðildarlands (vefslóð)}>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

og

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávisun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu RINVOQ í hverju aðildarríki skulu markaðsleyfishafi og lyfjafyrirvöld koma sér saman um innihald og uppsetningu fræðsluefnis, þ.m.t. kynningarefni, dreifingarleiðir og annað sem viðkemur fræðslu um lyfið.

Markmið fræðsluefnisins er að auka vitund heilbrigðisstarfsmanna og sjúklinga á hættunni á alvarlegum sýkingum og tækifærissýkingum þar með talið berklum, ristli, vansköpun fósturs (meðgönguáhætta), alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar, bláæðasegareki og illkynja sjúkdómum, og hvernig á að takast á við þessar áhættur.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi, afgreiði eða noti RINVOQ í hverju aðildarríki þar sem lyfið er markaðssett hafi aðgang að/fái eftirfarandi fræðsluefnispakka:

Fræðsluefni fyrir lækna skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfsins
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Sjúklingakort

Fræðslubæklingurinn fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Almenn kynning um að fræðsluefnið innihaldi mikilvægar upplýsingar til að aðstoða heilbrigðisstarfsmann í umræðum við sjúkling þegar upadacitinibi er ávísað. Bæklingurinn upplýsir einnig um hvaða skref á að taka til þess að minnka áhættu fyrir sjúklinga varðandi aðalöryggisþætti upadacitinibs.
- Ábendingar og yfirlýsingar um skammta til þess að skýra nánar hjá hverjum nota skal upadacitinib
- Notkun hjá sjúklingum 65 ára og eldri
 - Upplýsingar til að skýra nánar áhættu hjá þessum sjúklingum og notkun 15 mg skammtsins
- Orðfæri fyrir heilbrigðisstarfsmenn til þess að upplýsa sjúklinga um mikilvægi sjúklingakorts fyrir sjúkling
- *Hætta á alvarlegum sýkingum eða tækifærissýkingum þ.m.t. berklum*
 - Upplýsingar um hættu á sýkingum á meðan meðferð með upadacitinibi stendur
 - Upplýsingar um aukna hættu á alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri
 - Nákvæmar upplýsingar um hvernig draga skuli úr sýkingarhættu með sértækum klínískum ráðstöfunum (hvaða mælingar á að gera á rannsóknarstofum áður en upadacitinib meðferð er hafin, skimun fyrir berklum, bólusetning sjúklinga samkvæmt opinberum leiðbeiningum og stöðvun upadacitinib meðferðar ef sýking kemur fram)
 - Upplýsingar um að forðast eigi lifandi bóluefni (t.d. Zostavax) áður en og á meðan upadacitinib meðferð stendur
 - Nákvæmar ráðleggingar til sjúklinga um teikn/einkenni sýkingar sem þarf að vera vakandi fyrir þannig að sjúklingar geti leitað sér lækniástoðar fljótt
- *Hætta á ristli*
 - Upplýsingar um hættu á ristli á meðan meðferð með upadacitinibi stendur
 - Nákvæmar ráðleggingar til sjúklinga um teikn/einkenni sýkingar sem þarf að vera vakandi fyrir þannig að sjúklingar geti leitað sér lækniástoðar fljótt
- *Hætta á vansköpun fósturs*
 - Upplýsingar um vanskapandi áhrif upadacitinibs hjá dýrum
 - Nákvæmar upplýsingar um hvernig draga skuli úr hættunni á útsetningu á meðgöngu hjá kvenkyns sjúklingum sem geta orðið þungaðar byggt á eftirfarandi: ekki má nota upadacitinib á meðgöngu, ráðleggja skal kvenkyns sjúklingum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn bæði á meðan meðferð stendur og í 4 vikur eftir síðasta skammt upadacitinib meðferðar og að ráðleggja skal sjúklingum að láta

heilbrigðisstarfsmann tafarlaust vita ef grunur er um þungun eða ef þungun hefur verið staðfest.

- *Hætta á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar*
 - Aðeins skal nota upadacitinib hjá sjúklingum með mikla áhættuþætti fyrir alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar ef enginn annar hentugur meðferðarvalkostur er tiltækur, með dæmum um hverjir eru í mikilli áhættu
 - Upplýsingar um hættu á blóðfituhækkun við upadacitinib meðferð
 - Nákvæmar upplýsingar um eftirlit með blóðfitugildum og meðhöndlun hækkunar á blóðfitugildum samkvæmt klínískum leiðbeiningum
- *Hætta á bláæðasegareki*
 - Dæmi um áhættuþætti sem geta valdið því að sjúklingurinn sé í aukinni hættu á bláæðasegareki og hjá hverjum þurfi að gæta varúðar þegar upadacitinib er notað
 - Upplýsingar um nauðsyn þess að gæta varúðar hjá sjúklingum í aukinni hættu meðan upadacitinib meðferð stendur yfir
 - Upplýsingar um að endurmeta skuli sjúklinga reglulega m.t.t. breytinga á áhættuþáttum bláæðasegareks
 - Upplýsingar um nauðsyn þess að hætta upadacitinib meðferð, framkvæma mat og veita viðeigandi meðferð við bláæðasegareki ef fram koma klínísk einkenni segamyndunar í djúplægum bláæðum eða lungnasegareks
- *Hætta á illkynja sjúkdómum*
 - Upadacitinib skal aðeins nota hjá sjúklingum með mikla áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum ef enginn annar hentugur meðferðarvalkostur er tiltækur, með dæmum um hverjir geta verið í mikilli áhættu
 - Áminning um þörf á reglulegri húðskoðun hjá sjúklingum.
- *Hætta á rofi í meltingarvegi*
 - Að nota skuli upadacitinib með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá rof í meltingarveg með dæmum um þá sem gætu verið í hættu.
 - Áminning um að sjúklinga sem fá ný einkenni frá kviðarholi skuli meta strax til að greina megi sarpbólgu eða rof í meltingarvegi fljótt.

Upplýsingar um notkun upadacitinibs við í meðallagi alvarlegri til alvarlegri ofnæmishúðbólgu

30 mg upadacitinib skammturinn við ofnæmishúðbólgu

- Upplýsingar um skammtaháða aukningu alvarlegra sýkinga og ristils með upadacitinibi.
- Upplýsingar um skammtaháða aukningu húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli og illkynja sjúkdóma.
- Upplýsingar um skammtaháða aukningu blóðfitu með upadacitinibi.
- Upplýsingar um að 30 mg skammturinn sé ekki ráðlagður hjá tilteknum hópum (sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum sem taka öfluga CYP3A4 hemla).
- Upplýsingar til að ítreka að nota skal minnsta skammt af upadacitinibi sem virkar til meðferðar.

Notkun upadacitinibs hjá unglingum 12 ára og eldri

- Áminning um að ihuga megi notkun veiklaðra lifandi bóluefna (t.d. hlaupabólu, MMR og BCG) hjá unglingum ef staðbundnar reglur leyfa það. Upplýsingar um að gefa þessi bóluefni ekki strax á undan eða meðan á meðferð með upadacitinibi stendur.
- Upplýsingar um að minna unglunga á hugsanlega hættu við þungun og að nota örugga getnaðarvörn.
- Upplýsingar um að ef sjúklingur á unglingsaldri hefur ekki haft fyrstu tíðir þurfi að upplýsa hann eða umönnunaraðilann um að láta vita þegar það gerist.

Upplýsingar um notkun upadacitinibs við miðlungsalvarlegri til alvarlegri sáraristilbólgu (UC) eða Crohns sjúkdómi (CD)

- Áminning um að fara yfir innleiðslu- og viðhaldsskammta í lyfjaupplýsingum.
- Upplýsingar um skammtaháða aukningu alvarlegra sýkinga og ristils með upadacitinibi
- Upplýsingar um skammtaháða aukningu húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli og illkynja sjúkdóma
- Áminning um innleiðslu- og viðhaldsskammt hjá ákveðnum sjúklingahópum (sjúklingum sem taka öflugna CYP3A4 hemla og sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi)
- Áminning um að nota skal minnsta skammt af upadacitinibi sem virkar til viðhaldsmeðferðar.

Leiðbeiningar um hvert eigi að tilkynna aukaverkanir fylgja með.

Leiðbeiningar um það hvernig megi nálgast upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk á stafrænu formi fylgja með, ef við á.

Upplýsingapakki fyrir sjúkling skal innihalda:

- Fylgiseðil lyfsins
- Sjúklingakort
- **Sjúklingakortið** á að innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:
 - Samskiptaupplýsingar um þann sem ávísar upadacitinibi
 - Upplýsingar um að sjúklingar þurfi alltaf að hafa sjúklingakortið meðferðis og að það eigi að sýna heilbrigðisstarfsmönnum sem koma að umönnun þeirra (t.d. þeim sem ekki ávísuðu upadacitinibi, heilbrigðisstarfsfólki á bráðamóttöku o.s.frv.)
 - Lýsingu á teiknum/einkennum sýkinga sem sjúklingar þurfa að vera vakandi fyrir svo að þeir geti leitað til heilbrigðisstarfsmanns:
 - Upplýsingar til að fræða sjúklinga og heilbrigðisstarfsmenn um hættu lifandi bóluafnis ef það er gefið á meðan upadacitinib meðferð stendur. Gefin eru dæmi um lifandi bóluafni.
 - Lýsing á völdum áhættuþáttum til þess að auka vitund sjúklings og heilbrigðisstarfsmanna sem koma að umönnun, þar á meðal:
 - Hættu á hjartasjúkdómum:
 - Lýsingu á teiknum/einkennum hjartasjúkdóma sem sjúklingar þurfa að vera vakandi fyrir svo þeir geti leitað til heilbrigðisstarfsmanns
 - Áminning um að nota getnaðarvörn, að ekki megi nota upadacitinib á meðgöngu og að láta heilbrigðisstarfsfólk vita ef þungun verður á meðan verið er að taka upadacitinib.
 - Lýsing á teiknum/einkennum segamyndunar í djúplægum bláæðum og lungnasegareks sem sjúklingar þurfa að vera vakandi fyrir þannig að þeir geti leitað til heilbrigðisstarfsmanns
 - Áminning um krabbameinshættu. Hvað varðar húðkrabbamein, áminning um að láta lækni vita ef vart verður við nýjan vöxt á húð.
 - Hættu á gati í þörmum – lýsingu á merkjum/einkennum sem sjúklingurinn þarf að vera meðvitaður um, svo að hann geti leitað aðstoðar heilbrigðisstarfsmanns.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Pynnuaskja (stök askja)

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvoq 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 84 töflu fjölpakkingu (með Blue Box)

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakking: 84 (3 pakkingar með 28) forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Á pakkingunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvog 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Innri askja fyrir 84 töflu fjölpakkningu (án Blue Box)

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 forðatöflur
Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvoq 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 98 töflur

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvog 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Innri askja fyrir 49 töflur (fyrir 98 stk. pakkninguna)

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

49 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvog 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
upadacitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem auðkennismerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

Má Þr Mi Fi Fö Lau Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir glas (pakkning með 30 og 90)

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur
90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Ekki gleypa þurrkefnið.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvoq 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á glasi

1. HEITI LYFS

RINVOQ 15 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Ekki gleypa þurrkefnið.

Mikilvægt að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem logo)

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Þynnuaskja (stök askja)

1. HEITI LYFS

RINVOQ 30 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRKT EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 30 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvoq 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fyrir 98 töflur

1. HEITI LYFS

RINVOQ 30 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRKT EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 30 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 forðatöflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvog 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Innri askja fyrir 49 töflur (fyrir 98 stk pakkninguna)

1. HEITI LYFS

RINVOQ 30 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRKT EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 30 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

49 forðatöflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu þynnunni til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinqoq 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnupakkning

1. HEITI LYFS

RINVOQ 30 mg forðatöflur
upadacitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mán. Þri. Mið. Fim. Fös. Lau. Sun.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir glas (pakkning með 30 og 90)

1. HEITI LYFS

RINVOQ 30 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRKT EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 30 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur
90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Ekki gleypa þurrkefnið.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rinqvoq 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLI UMBÚÐUM

Merkimiði á glasi

1. HEITI LYFS

RINVOQ 30 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRKT EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 30 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Ekki gleypa þurrkefnið.

Mikilvægt að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem vörumerki)

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir þynnu/glas

1. HEITI LYFS

RINVOQ 45 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 45 mg af upadacitinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Ekki gleypa þurrkefnið.

Á pakkningunni verður QR kóði

Fyrir ítarlegri upplýsingar og stuðningsgögn um notkun RINVOQ, farðu á www.rinvoq.eu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegri þynnu til varnar gegn raka.

Geymið í upprunalega glasinu og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

rinvoq 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

RINVOQ 45 mg forðatöflur
upadacitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mán. Þri. Mið. Fim. Fös. Lau. Sun.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á glasi

1. HEITI LYFS

RINVOQ 45 mg forðatöflur
upadacitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 45 mg af upadacitinibi

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Töfluna má ekki tyggja, mylja né brjóta. Gleypið í heilu lagi.

Ekki gleypa þurrkefnið.

Mikilvægt að opna

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu og geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem logo)

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

RINVOQ 15 mg forðatöflur

RINVOQ 30 mg forðatöflur

RINVOQ 45 mg forðatöflur

upadacitinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um RINVOQ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota RINVOQ
3. Hvernig nota á RINVOQ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á RINVOQ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um RINVOQ og við hverju það er notað

RINVOQ inniheldur virka efnið upadacitinib. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast Janus-kínasahemlar. Með því að draga úr virkni ensíms í líkamanum sem kallast Janus-kínasi, dregur RINVOQ úr bólgu við eftirfarandi sjúkdóma:

- Iktsýki
- Sóraliðagigt
- Áslægum hryggbólgujúkdómi
 - Áslægum hryggbólgujúkdómi án vísbendinga um hrygggigt samkvæmt röntgengreiningu
 - Hrygggigt (áslægan hryggbólgujúkdóm með hrygggigt samkvæmt röntgengreiningu)
- Ofnæmishúðbólgu
- Sáraristilbólgu
- Crohns sjúkdóm

Iktsýki

RINVOQ er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með iktsýki. Iktsýki er sjúkdómur sem veldur bólgnum liðum. Ef þú ert með í meðallagi alvarlega eða alvarlega virka iktsýki þá getur verið að þér verði fyrst gefin önnur lyf, eitt af þeim er yfirleitt metotrexat. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, verður þér gefið RINVOQ, annaðhvort eitt og sér eða í samsetningu með metotrexati til að meðhöndla iktsýkina.

RINVOQ getur hjálpað til við að draga úr verkjum, stífleika og bólgu í liðum, draga úr þreytu, og hægja á bein- og brjóskskemmdum í liðunum. Þessi áhrif geta gert það auðveldara að sinna daglegum athöfnum og þannig aukið lífsgæðin.

Sóraliðagigt

RINVOQ er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með sóraliðagigt. Sóraliðagigt er sjúkdómur sem veldur bólgnum liðum og sóra. Ef þú ert með virka sóraliðagigt getur verið að þér verði fyrst gefin önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel, verður þér gefið RINVOQ, annaðhvort eitt og sér eða í samsetningu með metotrexati til að meðhöndla sóraliðagigtina.

RINVOQ getur hjálpað við að draga úr verkjum, stífleika og bólgu í liðum og í kringum þá, verkjum og stífleika í hrygg, sórahúðútbrotum og þreytu og það getur hægt á bein- og brjóskskemmdum í liðunum. Þessi áhrif geta gert það auðveldara að sinna daglegum athöfnum og þannig aukið lífsgæðin.

Áslægur hryggbólgu sjúkdómur (án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu og hryggigt)

RINVOQ er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga með áslægum hryggbólgu sjúkdóm. Áslægur hryggbólgu sjúkdómur er sjúkdómur sem veldur aðallega bólgu í hryggnum. Ef þú ert með virka hryggigt getur verið að þér verði fyrst gefin önnur lyf. Ef þessi lyf virka ekki nógu vel verður þér gefið RINVOQ til að meðhöndla áslæga hryggbólgu sjúkdóminn.

RINVOQ getur hjálpað við að draga úr bakverkjum, stífleika og bólgum í hryggnum. Þessi áhrif geta gert það auðveldara að sinna daglegum athöfnum og þannig aukið lífsgæðin.

Ofnæmishúðbólga

RINVOQ er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og unglunga 12 ára og eldri með í meðallagi alvarlega til alvarlega ofnæmishúðbólgu sem einnig er kölluð ofnæmisexem. Nota má RINVOQ með exemlyfjum sem borin eru á húðina eða eitt og sér.

Notkun RINVOQ getur bætt ástand húðarinnar og dregið úr kláða og ertiroða. RINVOQ getur stuðlað að því að bæta einkenni verkja, kvíða og þunglyndis sem þeir sem eru með ofnæmishúðbólgu kunna að vera með. RINVOQ getur einnig hjálpað við að bæta svefntruflanir og lífsgæði í heild.

Sáraristilbólga

Sáraristilbólga er bólgu sjúkdómur í ristli. RINVOQ er notað til meðferðar hjá fullorðnum með sáraristilbólgu sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða ekki þolað fyrri meðferð við sjúkdómnum.

RINVOQ getur hjálpað til við að draga úr teiknum og einkennum sjúkdómsins, þ.m.t. blóðugum hægðum, kviðverkjum, bráðri og tíðri hægðabörf. Þessi áhrif geta aukið virkni í daglegum athöfnum og dregið úr þreytu.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgu sjúkdómur sem getur komið fram hvar sem er í meltingarveginum, en algengast er að hann komi fram í þörmunum. RINVOQ er notað til meðferðar hjá fullorðnum með Crohns sjúkdóm sem hafa ekki fengið nægan bata á fyrri meðferð eða hafa ekki þolað meðferðina.

RINVOQ getur hjálpað til við að draga úr einkennum sjúkdómsins þar með talið bráðri og tíðri hægðalosunarþörf, kviðverkjum og bólgunni í slímhúðinni í þörmunum. Þessi áhrif geta auðveldað þér að sinna daglegum athöfnum og geta dregið úr þreytu.

2. Áður en byrjað er að nota RINVOQ

Ekki má nota RINVOQ

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir upadacitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega sýkingu (til að mynda lungnabólgu eða bakteríusýkingu í húð)
- ef þú ert með virka berkla
- ef þú ert með verulega lifrarkvilla
- ef þú ert þunguð (sjá kaflann Meðganga, brjóstagiöf og getnaðarvörn)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en RINVOQ er notað og meðan á meðferð stendur ef:

- þú ert með sýkingu eða færð oft sýkingar. Láttu lækinn vita ef þú færð einkenni á borð við hita, sár, óvenju mikla þreytu eða vandamál tengd tönnum, því það geta verið merki um sýkingu. RINVOQ getur dregið úr getu líkamans til þess að berjast gegn sýkingum og getur því valdið versnun á sýkingu sem þú ert með eða aukið líkur þess að þú fái nýja sýkingu. Ef þú ert með sykursýki eða ert 65 ára eða eldri er mögulega meiri hættu á að þú fái sýkingar
- þú hefur verið með berkla eða í nánnum samskiptum við einhvern sem er með berkla. Læknirinn mun gera á þér berklapróf áður en RINVOQ meðferð hefst og gæti gert það aftur á meðan meðferðinni stendur
- þú hefur fengið herpes zoster sýkingu (ristil), vegna þess að RINVOQ getur valdið því að hún komi aftur. Láttu lækinn vita ef þú færð sársaukafull húðútbrot með blöðrum þar sem þetta geta verið einkenni ristils
- þú hefur einhvern tímann fengið lifrabólgu B eða C
- þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð – það er vegna þess að notkun lifandi bóluefna er ekki ráðlögð á meðan notkun RINVOQ stendur
- þú ert með eða hefur einhvern tíma fengið krabbamein, reykir eða hefur reykt, vegna þess að læknirinn þarf að ræða við þig um hvort RINVOQ er viðeigandi fyrir þig
- húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka RINVOQ. Læknirinn gæti ráðlagt reglulegar húðskoðanir meðan þú tekur RINVOQ. Ef nýjar húðskemmdir koma fram meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef útlit fyrirliggjandi húðskemmda breytist skaltu láta lækinn vita.
- þú ert með, eða hefur sögu um hjartavandamál, því læknirinn mun ræða við þig um hvort RINVOQ er viðeigandi fyrir þig.
- lifrin virkar ekki eins vel og hún ætti að gera
- þú hefur einhvern tíma fengið blóðtappa í bláæð í fæti (segamyndun í djúplægum bláæðum) eða lungum (lungnasegarek) eða ert í aukinni hættu á að fá slíkt (t.d. ef þú hefur nýlega gengist undir stóra skurðaðgerð, ef þú notar hormónagetnaðarvarnir / ert að fá hormónauppbótarmeðferð, eða ef vitað er að þú eða náinn ættingi ert með blóðstorkuvilla). Læknirinn mun ræða við þig um hvort RINVOQ er viðeigandi fyrir þig. Láttu lækinn vita ef þú færð skyndilega mæði eða öndunarerfiðleika, brjóstverk eða verk ofarlega í baki, bólgu í fótlegg eða handlegg, verk eða eymsli í fótlegg, eða roða eða litabreytingu í handlegg eða fótlegg, þar sem þetta geta verið einkenni blóðtappa í bláæðum
- þú ert með nýrnakvilla.
- þú hefur óútskýrða magaverki (kviðverki), hefur eða hefur haft sarpbólgu (sársaukafulla bólgu í litlum pokum í slímhúð þarmanna) eða sár í maga eða þörmum, eða ert að taka bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar.

Ef þú tekur eftir einhverjum af þessum alvarlegu aukaverkunum, skaltu umsvifalaust láta lækinn vita:

- einkenni á borð við útbrot (ofsakláði), öndunarerfiðleika eða bólgu í vörum, tungu eða hálsi, hugsanlega getur verið um ofnæmisviðbrögð að ræða. Sumir sem taka RINVOQ hafa fengið

alvarleg ofnæmisviðbrögð. Ef þú færð einhver þessara einkenna meðan þú ert að fá meðferð með RINVOQ skaltu hætta að taka RINVOQ og fara strax á bráðamóttöku.

- alvarlegur magaverkur sérstaklega ef hiti, svimi eða uppköst koma einnig fram.

Blóðprufur

Þú þarft að fara í blóðprufur áður en þú byrjar að taka RINVOQ eða á meðan þú ert að taka það. Það er gert til þess að athuga hvort fjöldi rauðra blóðkorna sé lítill (blóðleysi), fjöldi hvíttra blóðkorna sé lítill (daufkyrningafæð eða eitilfrumnafæð) og hvort gildi blóðfitu (kólesteról) eða lifrarensíma í blóði séu há. Prufurnar eru gerðar til þess að kanna hvort RINVOQ meðferðin sé nokkuð að valda vandamálum.

Aldraðir

Það er hærrí tíðni sýkinga hjá sjúklingum sem eru 65 ára og eldri. Láttu lækinn vita um leið og þú tekur eftir einhverjum einkennum um sýkingu.

Sjúklingar 65 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á að fá sýkingar, hjartavandamál (þ.m.t. hjartaáfall) og sumar tegundir krabbameina. Læknirinn mun ræða við þig um hvort RINVOQ er viðeigandi fyrir þig.

Börn og unglingar

Notkun RINVOQ er ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum yngri en 12 ára eða hjá unglingum sem vega minna en 30 kg og eru með ofnæmishúðbólgu. Það er vegna þess að lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun RINVOQ er ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára með iktsýki, sóraliðagigt, áslægan hryggbólgu sjúkdóm (án vísbendinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu og hryggigt), sáraristilbólgu eða Crohns sjúkdóm. Það er vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða RINVOQ

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að sum lyf geta dregið úr því hversu vel RINVOQ virkar eða aukið hættuna á aukaverkunum. Það er mjög mikilvægt að þú leitir ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert að taka eftirfarandi:

- lyf við sveppasýkingum (t.d. itraconazol, posaconazol eða voriconazol)
- lyf við bakteríusýkingum (t.d. clarithromycin)
- lyf við Cushings heilkenni (t.d. ketoconazol)
- lyf við berklum (t.d. rifampicin)
- lyf við flogum eða krömpum (t.d. phenytoin)
- lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. azathioprin, 6-mercaptopurin, ciclosporin og tacrolimus)
- lyf sem geta aukið áhættu á rofi í meltingarvegi eða sarpbólgu svo sem bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (venjulega notuð til að meðhöndla sársauka og/eða bólgur í vöðvum og liðum), og/eða ópíóðar (notaðir til að meðhöndla alvarlegan sársauka) og/eða barksterar (venjulega notaðir til að meðhöndla bólgur)
- lyf við sykursýki eða ef þú ert með sykursýki. Læknirinn gæti ákveðið að þú þurfir minna af sykursýkislyfinu á meðan þú tekur upadacitinib.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig eða ef þú ert ekki viss, skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur RINVOQ.

Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvörn

Meðganga

Ekki má nota RINVOQ á meðgöngu.

Brjóstagiöf

Ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagiöf er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þú skalt ekki nota RINVOQ ef þú ert með barn á brjósti þar sem ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk. Þú og læknirinn ákveðið hvort þú eigir að vera með barn á brjósti eða nota RINVOQ. Þú skalt ekki gera bæði.

Getnaðarvörn

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn til þess að koma í veg fyrir þungun á meðan notkun RINVOQ stendur og í að minnsta kosti 4 vikur eftir töku síðasta skammts af RINVOQ. Ef þú verður þunguð á þessum tíma skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn.

Ef barnið fær fyrstu tíðir meðan á notkun RINVOQ stendur skaltu láta lækinn vita.

Akstur og notkun véla

RINVOQ hefur engin eða takmörkuð áhrif á akstur eða notkun véla.

3. Hvernig nota á RINVOQ

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið af lyfinu á að taka

Ef þú ert með iktsýki, sóraliðagigt eða áslægan hryggbólgujúkdóm (án vísbindinga um hryggigt samkvæmt röntgengreiningu og hryggigt)

Ráðlagður skammtur er ein 15 mg tafla einu sinni á sólarhring.

Ef þú ert með ofnæmishúðbólgu

Fullorðnir:

Ráðlagður skammtur er 15 mg eða 30 mg eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, sem ein tafla einu sinni á sólarhring.

Verið getur að læknirinn hækki eða lækki skammtinn allt eftir því hversu vel lyfið virkar.

Aldraðir:

Ef þú ert 65 ára eða eldri er ráðlagður skammtur 15 mg einu sinni á sólarhring.

Unglingar (12 til 17 ára) sem eru 30 kg eða þyngrir:

Ráðlagður skammtur er ein 15 mg tafla einu sinni á sólarhring.

Ef þú ert með sáraristilbólgu

Ráðlagður skammtur er ein 45 mg tafla einu sinni á sólarhring í 8 vikur. Læknirinn gæti ákveðið að framlengja 45 mg upphafsskammtinn í 8 vikur til viðbótar (alls 16 vikur). Eftir það verður gefin ein 15 mg eða ein 30 mg tafla, einu sinni á sólarhring, sem langvarandi meðferð. Verið getur að læknirinn hækki eða lækki skammtinn allt eftir því hvernig þú bregst við lyfinu.

Aldraðir:

Ef þú ert 65 ára eða eldri er ráðlagður skammtur 15 mg einu sinni á sólarhring, sem langvarandi meðferð.

Læknirinn gæti minnkað skammtinn ef þú ert með nýrnavandamál eða notar tiltekin önnur lyf samkvæmt ávísun.

Ef þú ert með Crohns sjúkdóm

Ráðlagður skammtur er ein 45 mg tafla einu sinni á dag í 12 vikur. Eftir það er það ein 15 mg eða ein 30 mg tafla einu sinni á dag sem langvarandi meðferð. Læknirinn getur aukið eða minnkað skammtinn, en það fer eftir því hvernig líkaminn bregst við lyfinu.

Aldraðir:

Ef þú ert 65 ára eða eldri er ráðlagður skammtur 15 mg einu sinni á sólarhring, sem langvarandi meðferð.

Læknirinn gæti minnkað skammtinn ef þú ert með nýrnavandamál eða notar tiltekin önnur lyf samkvæmt ávísun.

Hvernig á að taka lyfið

- Gleypu töfluna í heilu lagi með vatni. Ekki kljúfa, mylja, tyggja eða brjóta töfluna áður en þú gleypir hana þar sem það getur haft áhrif á hversu miki af lyfi kemst í líkamann.
- Til þess að hjálpa þér að muna eftir að taka RINVOQ, skaltu taka það á sama tíma alla daga.
- Töflurnar má taka með eða án matar.
- **Ekki gleypa þurrkefnið.**
- Forðast skal að neyta matar eða drykkja sem innihalda greipaldin á meðan RINVOQ er tekið (eða gefið í meðferð) þar sem það gæti aukið líkur á aukaverkunum með því að auka magn lyfsins í líkamanum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af RINVOQ en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækninn. Þú gætir fengið einhverjar af aukaverkununum sem eru taldar upp í kafla 4.

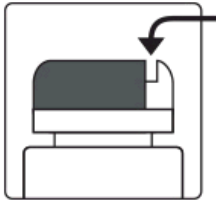
Ef gleymist að taka RINVOQ

- Ef þú gleymir skammti, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því.
- Ef þú gleymir skammti í heilan dag, þá skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka aðeins einn skammt eins og venjulega næsta dag
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

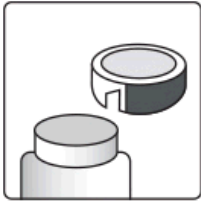
Ef hætt er að nota RINVOQ

Ekki hætta að taka RINVOQ nema læknirinn hafi sagt þér að gera það.

Hvernig á að opna glasið



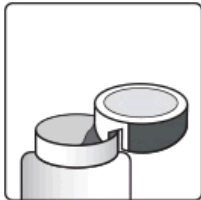
Skurðartæki fyrir þynnu – á loki glassins



1. Hvernig á að gata þynnuna

1a. Takið lokið af glasinu með því að þrýsta því niður og snúa lokinu rangsælis á meðan þrýst er niður.

1b. Snúðu lokinu við og settu skurðartækið nálægt brún þynnuinnsigliðsins.



2. Þrýstu niður til þess að búa til gat í þynnuna og færðu skurðartækið í kringum brúnir þynnunar til þess að halda áfram að skera þynnuna.



3. Þegar þú hefur tekið töfluna skaltu setja lokið aftur á og loka glasinu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn vita eða leitaðu tafarlausrar lækniástoðar ef þú færð einhver einkenni:

- sýkingar eins og ristil eða sársaukafull húðútbrot með blöðrum (herpes zoster) – algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- sýkingu í lungum (lungnabólgu) sem getur valdið mæði, hita og slímugum hósta – algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- sýkingu í blóð (blóðsýking) – sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- ofnæmisviðbrögð (þrengsli fyrir brjósti, hvæsandi öndun, bólgu í vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða) – sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn vita ef þú færð einhverja af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýkingar í hálsi og nefi
- þrymlabólur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli
- hósti
- hiti
- áblástur (herpes simplex)
- ógleði
- hækkun á ensími sem heitir kreatínkínasi, kemur fram í blóðrannsóknnum
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna, kemur fram í blóðrannsóknnum
- kólesterólhækkun (tegund blóðfitu), kemur fram í blóðrannsóknnum
- hækkun lifrarensíma, kemur fram í blóðrannsóknnum (einkenni lifrarkvilla)
- þyngdaraukning
- bólga í hársliðri
- flensa (inflúensa)
- blóðleysi
- verkur í maga (kvið)
- þreyta (óvenjuleg þreyta og máttleysi)
- höfuðverkur
- ofsakláði
- þvagfærasýking
- útbrot

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- þruska í munni (hvítir blettir í munni)
- hækkun þríglýseríða (tegund blóðfitu), kemur fram í blóðrannsóknnum.
- sarpbólga (sársaukafull bólga í litlum afholum í þarmavegg)
- rof í meltingarvegi (gat á þörmum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á RINVOQ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða þynnunnar og öskjunni á eftir EXP.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegu þynnunni eða glasinu með lokið þétt skrúfað á til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

RINVOQ inniheldur

Virka innihaldsefnið er upadacitinib.

RINVOQ 15 mg forðatöflur

- Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 15 mg af upadacitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, mannítól, tartarsýra, hyprómellósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.
 - Filmuhúð: pólý(vínýlalkóhól), makrógól, talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).

RINVOQ 30 mg forðatöflur

- Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 30 mg af upadacitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, mannítól, tartarsýra, hyprómellósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.
 - Filmuhúð: pólý(vínýlalkóhól), makrógól, talkúm, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172).

RINVOQ 45 mg forðatöflur

- Hver forðatafla inniheldur upadacitinib hemihýdrat sem jafngildir 45 mg af upadacitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, mannítól, tartarsýra, hyprómellósi, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat.
 - Filmuhúð: pólý(vínýlalkóhól), makrógól, talkúm, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti RINVOQ og pakkningastærðir

RINVOQ 15 mg forðatöflur

RINVOQ 15 mg forðatöflur eru fjólubláar, ílangar, tvíkúptar töflur með „a15“ áprentuðu á annarri hliðinni.

Töflurnar koma í þynnum eða glösum.

RINVOQ er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 28 eða 98 forðatöflur og í fjölpakkningu með 84 sem samanstendur af 3 öskjum sem hver inniheldur 28 forðatöflur. Hver dagatalsþynna inniheldur 7 töflur.

RINVOQ er fáanlegt í glösum með þurrkefni sem innihalda 30 forðatöflur, hver pakkning inniheldur 1 glas (30 töflu pakkning) eða 3 glös (90 töflu pakkning).

RINVOQ 30 mg forðatöflur

RINVOQ 30 mg forðatöflur eru rauðar, ílangar, tvíkúptar töflur með „a30“ áprentuðu á annarri hliðinni.

Töflurnar koma í þynnum eða glösum.

RINVOQ er fáanlegt í þakningum sem innihalda 28 eða 98 forðatöflur.
Hver dagatalsþynna inniheldur 7 töflur.

RINVOQ er fáanlegt í glösum með þurrkefni sem innihalda 30 forðatöflur, hver þakning inniheldur 1 glas (30 töflu þakning) eða 3 glös (90 töflu þakning).

RINVOQ 45 mg forðatöflur

RINVOQ 45 mg forðatöflur eru gular eða yrjóttar gular, ílangar, tvíkúptar töflur með „a45“ áprentuðu á annarri hliðinni.

Töflurnar koma í þynnum eða glösum.

RINVOQ er fáanlegt í þakningum sem innihalda 28 forðatöflur.
Hver dagatalsþynna inniheldur 7 töflur.

RINVOQ er fáanlegt í glösum með þurrkefni sem innihalda 28 forðatöflur, hver þakning inniheldur 1 glas.

Ekki er víst að allar þakningar séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Ítarlegar og uppfærðar upplýsingar um þetta lyf eru einnig fáanlegar með því að skanna með snjallsíma QR-kóðan sem er hér fyrir neðan eða á ytri öskjunni. Sömu upplýsingar eru einnig tiltækar á eftirfarandi vefslóð: www.rinvoq.eu.

Í fylgiseðlinum verður QR kóði

Til þess að hlusta á eða fá eintak af þessum fylgiseðli með <blindralettri>, <stóru lettri> eða <hljóðútgáfu>, vinsamlegast hafðu samband við fulltrúa markaðsleyfishafa í þínu landi.

VIÐAUKI IV

**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM
MARKAÐSLEYFISINS**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matskýrslu PRAC um PSUR fyrir upadacitinib eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum um blóðsykurslækkun hjá sjúklingum í meðferð við sykursýki, úr heimildum, tilkynningum eftir markaðssetningu, þ.m.t. nokkur tilvik þar sem um var að ræða náið tímabundið samhengi, tilvik þar sem einkenni gengu til baka eftir meðferðarhlé og tilvik þar sem meðferð með sykursýkislyfi var hætt eða skammtur minnkaður, með hliðsjón af líklegum verkunarhætti og hugsanlegum áhrifum lyfjaflokksins telur PRAC að orsakasamband á milli notkunar upadacitinibs og blóðsykurslækkunar, hjá sjúklingum í sykursýkismeðferð, sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda upadacitinib til samræmis við það.

Eftir yfirferð á ráðleggingum PRAC er CHMP sammála heildarniðurstöðum PRAC og ástæðum ráðlegginganna.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir upadacitinib telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur upadacitinib, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.