

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

RINVOQ 15 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 30 mg upadacitinib.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 45 mg upadacitinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

RINVOQ 15 mg depottabletter

Lila 14 x 8 mm, avlång bikonvex depottablett,präglad med 'a15' på ena sidan.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Röd 14 x 8 mm, avlång bikonvex depottablett,präglad med 'a30' på ena sidan.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Gul till gulmelerad 14 x 8 mm, avlång bikonvex depottablett,präglad med 'a45' på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Reumatoid artrit

RINVOQ är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). RINVOQ kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Psoriasisartrit

RINVOQ är indicerat för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). RINVOQ kan användas som monoterapi eller i kombination med metotrexat.

Axial spondylartrit

Icke-radiografisk axial spondylartrit (nr-axSpA)

RINVOQ är indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv icke-radiografisk axial spondylartrit med objektiva tecken på inflammation påvisat genom förhöjda nivåer av C-reaktivt protein (CRP) och/eller magnetisk resonanstomografi (MRT) och som har otillräckligt behandlingssvar på icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Ankyloserande spondylit (AS, radiografisk axial spondylartrit)

RINVOQ är indicerat för behandling av aktiv ankyloserande spondylit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på konventionell behandling.

Atopisk dermatit

RINVOQ är indicerat för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre vilka är aktuella för systemisk behandling.

Ulcerös kolit

RINVOQ är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel.

Crohns sjukdom

RINVOQ är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller som varit intoleranta mot konventionell behandling eller mot biologiska läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med upadacitinib ska sättas in och monitoreras av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av de sjukdomar för vilka upadacitinib är indicerat.

Dosering

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit

Rekommenderad dos av upadacitinib är 15 mg en gång dagligen.

Avslutande av behandlingen bör övervägas för patienter med axial spondylartrit som inte har visat något kliniskt svar efter 16 veckors behandling. Vissa patienter som till en början uppvisar ett partiellt svar på behandlingen kan senare uppnå ytterligare förbättring med fortsatt behandling i mer än 16 veckor.

Atopisk dermatit

Vuxna

Rekommenderad dos av upadacitinib är 15 mg eller 30 mg en gång dagligen baserat på patientens kliniska tillstånd.

- En dos på 15 mg är rekommenderad för patienter som löper högre risk för venös tromboembolism (VTE), allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE) och malignitet (se avsnitt 4.4).
- En dos på 30 mg en gång dagligen kan vara lämplig för patienter med hög sjukdomsburda som inte löper högre risk för VTE, MACE och malignitet (se avsnitt 4.4) eller patienter med ett otillräckligt behandlingssvar på 15 mg en gång dagligen.
- Den lägsta effektiva dosen för att bibehålla behandlingssvar ska användas.

För patienter som är 65 år eller äldre är rekommenderad dos 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Ungdomar (12–17 år)

Rekommenderad dos av upadacitinib är 15 mg en gång dagligen för ungdomar som väger minst 30 kg.

Samtidiga topikala behandlingar

Upadacitinib kan användas med eller utan topikala kortikosteroider. Topikala kalcineurinhämmare kan användas för känsliga områden såsom ansikte, hals och intertriginösa samt genitaled områden.

Avslutande av upadacitinibbehandling bör övervägas för patienter som inte uppvisar några tecken på terapeutisk nytta efter 12 veckors behandling.

Ulcerös kolit

Induktionsbehandling

Rekommenderad induktionsdos av upadacitinib är 45 mg en gång dagligen under 8 veckor. Patienter som inte har fått tillräckligt behandlingssvar vecka 8 kan fortsätta med upadacitinib 45 mg en gång dagligen i ytterligare 8 veckor (se avsnitt 4.8 och 5.1). Behandlingen med upadacitinib bör avslutas om patienten inte uppvisar någon terapeutisk nytta efter 16 veckors behandling.

Underhållsbehandling

Rekommenderad underhållsdos av upadacitinib är 15 mg eller 30 mg en gång dagligen baserat på patientens kliniska tillstånd:

- En dos på 15 mg är rekommenderad för patienter som löper högre risk för VTE, MACE och malignitet (se avsnitt 4.4).
- En dos på 30 mg en gång dagligen kan vara lämplig för vissa patienter, till exempel för patienter med hög sjukdomsburda eller patienter som behövt 16 veckors induktionsbehandling som inte löper högre risk för VTE, MACE och malignitet (se avsnitt 4.4) eller med ett otillräckligt behandlingssvar på 15 mg en gång dagligen.
- Den lägsta effektiva dosen för att bibehålla behandlingssvar ska användas.

För patienter som är 65 år eller äldre är rekommenderad dos 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Patienter som svarat på behandling med upadacitinib kan eventuellt få reducerad dos kortikosteroider och/eller kan dessa sättas ut helt, i enlighet med gällande standardvård.

Crohns sjukdom

Induktionsbehandling

Rekommenderad induktionsdos av upadacitinib är 45 mg en gång dagligen under 12 veckor. Hos patienter som inte har fått tillräckligt behandlingssvar efter den initiala induktionsbehandling på 12 veckor kan en förlängd induktionsbehandling under ytterligare 12 veckor med dosen 30 mg en gång dagligen övervägas.

Hos dessa patienter bör behandlingen med upadacitinib avslutas om ingen terapeutisk nytta ses efter 24 veckors behandling.

Underhållsbehandling

Rekommenderad underhållsdos av upadacitinib är 15 mg eller 30 mg en gång dagligen baserat på patientens kliniska tillstånd:

- En dos på 15 mg är rekommenderad för patienter som löper högre risk för VTE, MACE och malignitet (se avsnitt 4.4).
- En dos på 30 mg en gång dagligen kan vara lämplig för patienter med hög sjukdomsburda som inte löper högre risk för VTE, MACE och malignitet (se avsnitt 4.4) eller med ett otillräckligt behandlingssvar på 15 mg en gång dagligen.
- Den lägsta effektiva dosen för att bibehålla behandlingssvar ska användas.

För patienter som är 65 år eller äldre är rekommenderad underhållsdos 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Patienter som svarat på behandling med upadacitinib kan eventuellt få reducerad dos kortikosteroider och/eller så kan dessa sättas ut helt, i enlighet med gällande standardvård.

Interaktioner

För patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom som får starka hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A4 (t.ex. ketokonazol, klaritromycin) är den rekommenderade induktionsdosen 30 mg en gång dagligen och den rekommenderade underhållsdosen är 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Dosinitiering

Behandling ska inte sättas in till patienter med ett absolut lymfocytantal (ALC) som är $< 0,5 \times 10^9$ celler/l, ett absolut neutrofilantal (ANC) som är $< 1 \times 10^9$ celler/l eller ett hemoglobinvärde (Hb) som är < 8 g/dl (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Behandlingsavbrott

Behandling ska avbrytas om patienten utvecklar en allvarlig infektion till dess att infektionen är under kontroll.

Behandlingsavbrott kan behövas för hantering av laboratorieavvikelser beskrivna i tabell 1.

Tabell 1 Laboratorieparametrar och riktlinjer för kontroller

Laboratorieparameter	Åtgärd	Riktlinje för kontroller
Absolut neutrofilantal (ANC)	Behandling ska avbrytas om ANC är $< 1 \times 10^9$ celler/l och kan återupptas när ANC åter är över detta värde	Utvärdera vid behandlingsstart och sedan inte senare än 12 veckor efter behandlingsstart. Utvärdera därefter enligt individuell patientkontroll.
Absolut lymfocytantal (ALC)	Behandling ska avbrytas om ALC är $< 0,5 \times 10^9$ celler/l och kan återupptas när ALC åter är över detta värde	
Hemoglobin (Hb)	Behandling ska avbrytas om Hb är < 8 g/dl och kan återupptas när Hb åter är över detta värde	
Levertransaminaser	Behandling ska tillfälligt avbrytas vid misstänkt läkemedelsinducerad leverskada	Utvärdera vid behandlingsstart och därefter enligt rutinmässig kontroll av patienten.
Lipider	Patienter ska vårdas enligt internationella kliniska riktlinjer för hyperlipidemi	Utvärdera 12 veckor efter behandlingsstart och därefter enligt internationella kliniska riktlinjer för hyperlipidemi

Särskilda populationerÄldre

Reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit

Det finns begränsad mängd data om patienter som är 75 år och äldre.

Atopisk dermatit

Vid atopisk dermatit rekommenderas inte högre doser än 15 mg en gång dagligen hos patienter som är 65 år och äldre (se avsnitt 4.8).

Ulcerös kolit och Crohns sjukdom

Vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom rekommenderas inte högre doser än 15 mg en gång dagligen vid underhållsbehandling för patienter som är 65 år och äldre (se avsnitt 4.8). Säkerhet och effekt av upadacitinib hos patienter som är 75 år och äldre har ännu inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns begränsad data om användningen av upadacitinib hos patienter med svår nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Upadacitinib ska användas med försiktighet till patienter med svår nedsatt njurfunktion enligt beskrivningen i tabell 2. Användning av upadacitinib har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njursjukdom och rekommenderas därför inte för användning till dessa patienter.

Tabell 2 Rekommenderad dos vid svår nedsatt njurfunktion^a

Terapeutisk indikation	Rekommenderad dos en gång dagligen
Reumatoid artrit, psoriasisartrit, axial spondylartrit, atopisk dermatit	15 mg
Ulcerös kolit, Crohns sjukdom	Induktionsbehandling: 30 mg
	Underhållsbehandling: 15 mg
^a uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) 15 till < 30 ml/min/1,73 m ²	

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Upadacitinib ska inte användas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av RINVOQ hos barn med atopisk dermatit under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Inga kliniska exponeringsdata finns tillgängliga hos ungdomar som väger < 40 kg (se avsnitt 5.2).

Säkerhet och effekt av RINVOQ hos barn och ungdomar med reumatoid artrit, psoriasisartrit, axial spondylartrit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom i åldern 0 till under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

RINVOQ ska tas oralt en gång dagligen med eller utan mat och kan tas när som helst under dagen. Tablettorna ska sväljas hela och ska inte delas, krossas eller tuggas, för att säkerställa att hela dosen levereras korrekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv tuberkulos (TB) eller aktiv allvarlig infektion (se avsnitt 4.4).
- Gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).
- Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Upadacitinib ska endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga för patienter:

- som är 65 år eller äldre
- med en anamnes på aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer (till exempel patienter som är eller har varit rökare under lång tid)
- patienter med riskfaktorer för malignitet (till exempel nuvarande malignitet eller tidigare malignitet).

Användning till patienter som är 65 år eller äldre

Med tanke på den ökade risken för MACE, maligniteter, allvarliga infektioner och mortalitet (oberoende av orsak) hos patienter som är 65 år eller äldre, vilket observerades i en stor randomiserad studie med tofacitinib (en annan januskinashämmare (JAK-hämmare)), ska upadacitinib endast användas till dessa patienter om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga.

Hos patienter som är 65 år eller äldre finns en ökad risk för biverkningar med upadacitinib 30 mg en gång dagligen. Därför är den rekommenderade dosen för långtidsanvändning i denna patientpopulation 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Immunsuppressiva läkemedel

Kombination med andra potenta immunhämmare som azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin, takrolimus och biologiska DMARDs eller andra JAK-hämmare har inte utvärderats i kliniska studier och är inte rekommenderat då risk för additiv immunhämning inte kan uteslutas.

Allvarliga infektioner

Allvarliga och ibland dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som får upadacitinib. De mest frekventa allvarliga infektionerna som rapporterats med upadacitinib inkluderade lunginflammation och cellulit (se avsnitt 4.8). Fall av bakteriell meningit och sepsis har rapporterats hos patienter som får upadacitinib. Opportunistiska infektioner som rapporterats med upadacitinib är bland annat tuberkulos, multidermatomal herpes zoster, oral/esofageal candidainfektion och cryptococcus.

Upadacitinib ska inte påbörjas hos patienter med en aktiv, allvarlig infektion inklusive lokala infektioner.

Överväg risken och nyttan med behandlingen innan upadacitinib ges till patienter:

- med kronisk eller återkommande infektion
- som har exponerats för tuberkulos
- med en historia av allvarlig eller opportunistisk infektion
- som har vistats eller rest i områden med endemisk tuberkulos eller endemisk svampinfektion; eller
- med underliggande tillstånd som kan göra dem mottagliga för infektioner.

Patienter ska övervakas noggrant för tecken och symtom på infektion som utvecklas under och efter behandling med upadacitinib. Behandling med upadacitinib ska avbrytas om patienten utvecklar en allvarlig eller opportunistisk infektion. En patient som utvecklar en ny infektion under behandling med upadacitinib ska omgående genomgå fullständiga diagnostiska undersökningar lämpade för en patient med nedsatt immunförsvar; lämplig antimikrobiell behandling ska sättas in, patienten ska övervakas noga och behandling med upadacitinib ska avbrytas om patienten inte svarar på antimikrobiell behandling. Behandling med upadacitinib kan återupptas när infektionen är under kontroll.

En högre frekvens av allvarliga infektioner observerades med upadacitinib 30 mg jämfört med upadacitinib 15 mg.

Eftersom infektionsincidensen är högre hos äldre och hos diabetiker i allmänhet ska försiktighet iaktas vid behandling av äldre och diabetespatienter. Hos patienter som är 65 år eller äldre ska upadacitinib endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Tuberkulos

Patienter ska screenas för tuberkulos (TB) innan behandling med upadacitinib påbörjas. Upadacitinib ska inte ges till patienter med aktiv TB (se avsnitt 4.3). Behandling av TB ska övervägas innan upadacitinib påbörjas hos patienter med tidigare obehandlad latent TB eller hos patienter med riskfaktorer för TB-infektion.

Konsultation med läkare specialiserad på behandling av TB rekommenderas inför beslutet om huruvida behandling av tuberkulos är lämplig för den enskilda patienten.

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på TB, inklusive patienter som testade negativt för latent TB innan påbörjad behandling.

Virusreaktivering

Virusreaktivering, inklusive fall av reaktivering av herpesvirus (t.ex. herpes zoster), har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Risken för herpes zoster tycks vara högre hos japanska patienter som behandlas med upadacitinib. Om en patient utvecklar herpes zoster, ska ett behandlingsavbrott av upadacitinib övervägas tills episoden upphört.

Screening för viral hepatit och övervakning av reaktivering ska utföras innan och under behandling med upadacitinib. Patienter som var positiva för hepatit C-antikroppar och hepatit C-virus RNA exkluderades

från kliniska studier. Patienter som var positiva för hepatit B-ytantigen eller hepatit B-virus DNA exkluderades från kliniska studier. Om hepatit B-virus DNA upptäcks under behandling med upadacitinib, ska en infektionsläkare konsulteras.

Vaccination

Ingen data finns tillgänglig gällande svar på vaccination med levande vaccin hos patienter som får upadacitinib. Användning av levande försvagat vaccin under eller omedelbart före behandling med upadacitinib rekommenderas inte. Innan upadacitinibbehandling sätts in rekommenderas att patienterna är vaccinerade enligt gällande vaccinationsriktlinjer, inklusive profylaktisk zoster-vaccination (se avsnitt 5.1 för information om adjuvant rekombinant glykoprotein E herpes zoster-vaccin och inaktiverat konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (13-valent, adsorberat) och samtidig användning med upadacitinib).

Malignitet

Lymfom och andra maligniteter har rapporterats hos patienter som får JAK-hämmare, inklusive upadacitinib.

I en stor randomiserad aktivt kontrollerad studie med tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit som var 50 år eller äldre med minst en kardiovaskulär riskfaktor observerades en högre frekvens av maligniteter, i synnerhet lungcancer, lymfom och hudcancer av icke-melanom typ (NMSC), med tofacitinib jämfört med tumörnekrosfaktorhämmare (TNF-hämmare).

En högre frekvens av maligniteter observerades med upadacitinib 30 mg jämfört med upadacitinib 15 mg.

Hos patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller varit rökare under lång tid eller med andra riskfaktorer för malignitet (till exempel nuvarande malignitet eller tidigare malignitet) bör upadacitinib endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga.

Hudcancer av icke-melanom typ

NMSC har rapporterats hos patienter som behandlats med upadacitinib (se avsnitt 4.8). En högre frekvens av NMSC observerades med upadacitinib 30 mg jämfört med upadacitinib 15 mg. Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, i synnerhet de med riskfaktorer för hudcancer.

Hematologiska avvikelser

Absolut neutrofilantal (ANC) $< 1 \times 10^9$ celler/l, absolut lymfocytantal (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ celler/l och hemoglobin < 8 g/dl rapporterades hos ≤ 1 % av patienterna i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Behandling ska inte påbörjas eller ska tillfälligt avbrytas hos patienter med ett ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ celler/l eller hemoglobin < 8 g/dl som observeras under patientens rutinbehandling (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinal perforation

Divertikulit och gastrointestinal perforation har rapporterats i kliniska prövningar och från klinisk erfarenhet efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8).

Upadacitinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för gastrointestinal perforation (t.ex. patienter med divertikelsjukdom, tidigare divertikulit, eller som tar icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel [NSAID-preparat], kortikosteroider eller opioider). Patienter med aktiv Crohns sjukdom löper ökad risk att utveckla tarmperforation. Patienter med nydebuterade symtom från buken ska utredas omedelbart för tidig upptäckt av divertikulit eller gastrointestinal perforation.

Allvarliga kardiovaskulära händelser

MACE-händelser observerades i kliniska studier med upadacitinib.

I en stor randomiserad aktivt kontrollerad studie med tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit som är 50 år eller äldre med minst en kardiovaskulär riskfaktor observerades en högre frekvens av MACE, definierat som kardiovaskulärt dödsfall, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Hos patienter som är 65 år eller äldre, patienter som är eller varit rökare under lång tid och patienter med en anamnes på aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer ska upadacitinib därför endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga.

Lipider

Behandling med upadacitinib associerades med dosberoende ökning av lipidparametrar, inklusive totalt kolesterol, lågdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol och högdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol (se avsnitt 4.8). Ökningar i LDL-kolesterol minskade till utgångsvärdena efter behandling med statiner, men evidensen är begränsad. Effekten av höjningar för dessa lipidparametrar på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har inte fastställts (se avsnitt 4.2 för riktlinjer för kontroller).

Förhöjda levertransaminaser

Behandling med upadacitinib associerades med ökad incidens för förhöjda leverenzym jämfört med placebo.

Utvärdera vid behandlingsstart och därefter enligt rutinmässig kontroll av patienten. Det är rekommenderat att omedelbart undersöka orsaken till förhöjda leverenzym för att identifiera potentiella fall av läkemedelsinducerad leverskada.

Om ökning av ALAT eller ASAT observeras under patientens rutinbesök och läkemedelsinducerad leverskada misstänks ska behandling med upadacitinib avbrytas tills den diagnosen är utesluten.

Venös tromboembolism

Djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE) observerades i kliniska prövningar med upadacitinib.

I en stor randomiserad aktivt kontrollerad studie med tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit som är 50 år eller äldre med minst en kardiovaskulär riskfaktor observerades en dosberoende högre frekvens av VTE inklusive DVT och LE med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Hos patienter med kardiovaskulära eller malignitetsriskfaktorer (se även avsnitt 4.4 "Allvarliga kardiovaskulära händelser" och "Malignitet") ska upadacitinib endast användas om inga andra lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga.

Hos patienter med kända VTE-riskfaktorer som inte är kardiovaskulära eller malignitetsriskfaktorer ska upadacitinib användas med försiktighet. VTE-riskfaktorer som inte är kardiovaskulära eller malignitetsriskfaktorer innefattar tidigare VTE, större kirurgiska ingrepp, immobilisering, användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonersättningsbehandling, samt ärftlig koagulationssjukdom. Patienter ska regelbundet utvärderas på nytt under behandling med upadacitinib för att bedöma om risken för VTE har förändrats. Utvärdera omedelbart patienter med tecken och symtom på VTE och avbryt behandlingen med upadacitinib hos patienter med misstänkt VTE, oavsett dos.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner som anafylaxi och angioödem har rapporterats hos patienter som får upadacitinib. Om en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion uppstår ska upadacitinib avbrytas och lämplig behandling insättas (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes

Det har förekommit rapporter om hypoglykemi efter att behandling med JAK-hämmare påbörjats, inklusive upadacitinib, hos patienter som får diabetesläkemedel. Dosjustering av antidiabetika kan vara nödvändig om hypoglykemi uppstår.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Möjlig inverkan av andra läkemedel på farmakokinetiken hos upadacitinib

Upadacitinib metaboliseras främst av CYP3A4. Därför kan plasmaexponeringen för upadacitinib påverkas av läkemedel som starkt hämmar eller inducerar CYP3A4.

Samtidig administrering med CYP3A4-hämmare

Exponeringen för upadacitinib ökar med samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin och grapefrukt). I en klinisk studie resulterade samtidig administrering av upadacitinib och ketokonazol i en ökning av upadacitinib C_{max} och AUC med 70 % respektive 75 %. Upadacitinib 15 mg en gång dagligen ska användas med försiktighet hos patienter som står på kronisk behandling med starka CYP3A4-hämmare. Upadacitinib 30 mg en gång dagligen rekommenderas inte till patienter med atopisk dermatit som får kronisk behandling med starka CYP3A4-hämmare. För patienter med ulcerös kolit eller Crohns sjukdom som använder starka CYP3A4-hämmare är den rekommenderade induktionsdosen 30 mg en gång dagligen och den rekommenderade underhållsdosen är 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2). Alternativ till starka CYP3A4-hämmare ska övervägas vid långtidsanvändning. Mat och dryck som innehåller grapefrukt ska undvikas under behandling med upadacitinib.

Samtidig administrering med CYP3A4-inducerare

Exponeringen för upadacitinib minskar med samtidig administrering av starka CYP3A4-inducerare (som rifampicin och fenytoin) vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt av upadacitinib. I en klinisk studie resulterade samtidig administrering av upadacitinib efter multipla doser rifampicin (stark CYP3A4-inducerare) i en minskning av upadacitinib C_{max} och AUC med ungefär 50 % respektive 60 %. Patienter ska övervakas för förändringar i sjukdomsaktivitet om upadacitinib administreras samtidigt med starka CYP3A4-inducerare.

Metotrexat och pH-modifierande läkemedel (t.ex. antacida eller protonpumphämmare) har ingen effekt på exponeringen för upadacitinib.

Möjlig inverkan av upadacitinib på andra läkemedels farmakokinetik

Administrering av multipla 30 mg eller 45 mg doser en gång dagligen av upadacitinib till friska personer hade begränsad effekt på midazolam (känsligt substrat för CYP3A) plasmaexponering (24-26 % minskning av midazolam AUC och C_{max}). Detta indikerar att 30 mg eller 45 mg upadacitinib en gång dagligen kan ha en svag inducerande effekt på CYP3A. I en klinisk studie minskade AUC för rosuvastatin och atorvastatin med 33 % respektive 23 % och rosuvastatin C_{max} minskade med 23 % efter administrering av multipla 30 mg doser dagligen av upadacitinib hos friska personer. Upadacitinib hade ingen relevant effekt på atorvastatin C_{max} eller på plasmaexponeringen av orto-hydroxiatorvastatin (den aktiva huvudmetaboliten för atorvastatin). Administrering av multipla 45 mg doser en gång dagligen av

upadacitinib till friska personer ledde till en begränsad ökning i AUC och C_{max} av dextrometorfan (känsligt substrat för CYP2D6) med 30 % respektive 35 %. Detta indikerar att 45 mg upadacitinib en gång dagligen har en svagt hämmande effekt på CYP2D6. Ingen dosjustering rekommenderas för CYP3A-substrat, CYP2D6-substrat, rosuvastatin eller atorvastatin när de administreras samtidigt med upadacitinib.

Upadacitinib har ingen relevant effekt på plasmaexponeringen av etinylestradiol, levonorgestrel, metotrexat eller läkemedel som är substrat för CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 metabolism.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 4 veckor efter avslutad behandling med upadacitinib. Pediatriska patienter av kvinnligt kön och/eller deras föräldrar/vårdnadshavare ska informeras om att de ska kontakta behandlande läkare när patienten får sin första menstruation medan hon tar upadacitinib.

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad data om användning av upadacitinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Upadacitinib var teratogent hos råttor och kanin med effekter på skelett hos råttfoster och på hjärta hos kaninfoster efter exponering *in utero*.

Upadacitinib är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Om en patient blir gravid under behandling med upadacitinib ska föräldrarna till fostret informeras om de potentiella riskerna som föreligger för fostret.

Amning

Det är okänt om upadacitinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att upadacitinib utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Upadacitinib ska inte användas under amning. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med upadacitinib efter att ha tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av upadacitinib på fertiliteten hos människa har inte utvärderats. Djurstudier indikerar inga effekter avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Upadacitinib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I de placebokontrollerade kliniska prövningarna av reumatoid artrit, psoriasisartrit och axial spondylartrit var de vanligaste rapporterade biverkningarna (≥ 2 % av patienterna i minst en av indikationerna med den högsta frekvensen bland de presenterade indikationerna) med 15 mg upadacitinib övre luftvägsinfektion

(19,5 %), förhöjt kreatinkinase (CK) i blodet (8,6 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (4,3 %), bronkit (3,9 %), illamående (3,5 %), neutropeni (2,8 %), hosta (2,2 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (2,2 %) och hyperkolesterolemi (2,2 %).

I de placebokontrollerade kliniska prövningarna av atopisk dermatit var de vanligaste rapporterade biverkningarna ($\geq 2\%$ av patienterna) med 15 mg eller 30 mg upadacitinib övre luftvägsinfektion (25,4 %), akne (15,1 %), herpes simplex (8,4 %), huvudvärk (6,3 %), förhöjt CK i blodet (5,5 %), hosta (3,2 %), follikulit (3,2 %), buksmärta (2,9 %), illamående (2,7 %), neutropeni (2,3 %), pyrexi (2,1 %) och influensa (2,1 %).

I de placebokontrollerade kliniska induktions- och underhållsstudierna vid ulcerös kolit och Crohns sjukdom var de vanligaste rapporterade biverkningarna ($\geq 3\%$ av patienterna) med upadacitinib 45 mg, 30 mg eller 15 mg övre luftvägsinfektion (19,9 %), pyrexi (8,7 %), förhöjt CK i blodet (7,6 %), anemi (7,4 %), huvudvärk (6,6 %), akne (6,3 %), herpes zoster (6,1 %), neutropeni (6,0 %), hudutslag (5,2 %), lunginflammation (4,1 %), hyperkolesterolemi (4,0 %), bronkit (3,9 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (3,9 %), trötthet (3,9 %), follikulit (3,6 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (3,5 %), herpes simplex (3,2 %) och influensa (3,2 %).

Den vanligaste allvarliga biverkningen var allvarliga infektioner (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsprofilen för upadacitinib vid långtidsbehandling var generellt lik säkerhetsprofilen under den placebokontrollerade perioden för alla indikationer.

Biverkningstabell

Biverkningarna i tabellen nedan har rapporterats från de kliniska studierna. Frekvensen av de listade biverkningarna är definierade enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$). Frekvenserna i tabell 3 bygger på den högre av frekvenserna av biverkningarna som har rapporterats med RINVOQ i kliniska prövningar av reumatisk sjukdom (15 mg), atopisk dermatit (15 mg och 30 mg), ulcerös kolit (15 mg, 30 mg och 45 mg) eller Crohns sjukdom (15 mg, 30 mg och 45 mg). Märkbara skillnader i frekvens mellan indikationerna presenteras i fotnoterna under tabellen.

Tabell 3 Biverkningar

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektioner (ÖLI) ^a	Bronkit ^{a,b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Follikulit Influensa Urinvägsinfektion Lunginflammation ^{a,h}	Oral candidiasis Divertikulit Sepsis
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Hudcancer av icke-melanom typ ^f	
Blodet och lymfsystemet		Anemi ^a Neutropeni ^a Lymfopeni	
Immunsystemet		Nässelutslag ^{c,g}	Allvarliga överkänslighetsreaktioner ^{a,c}
Metabolism och nutrition		Hyperkolesterolemi ^{a,b} Hyperlipidemi ^{a,b}	Hypertriglyceridemi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta	

Magtarm-kanalen		Buksmärt ^{a,d} Illamående	Gastrointestinal perforation ⁱ
Hud och subkutan vävnad	Akne ^{a,c,d,g}	Hudutslag ^a	
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället		Trötthet Pyrexia	
Undersökningar		Förhöjt CK i blod Förhöjt ALAT ^b Förhöjt ASAT ^b Viktökning ^g	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk ^a	
<p>^a presenteras som grupperad term</p> <p>^b i prövningar av atopisk dermatit var frekvensen av bronkit, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, förhöjt ALAT och förhöjt ASAT ”mindre vanliga”</p> <p>^c i prövningar av reumatisk sjukdom var frekvensen av akne ”vanliga” och frekvensen av nässelutslag ”mindre vanliga”.</p> <p>^d i prövningar av ulcerös kolit var frekvensen av akne ”vanliga”; buksmärt var mindre vanlig för upadacitinib än för placebo.</p> <p>^e allvarliga överkänslighetsreaktioner inkluderar anafylaktisk reaktion och angioödem</p> <p>^f de flesta händelserna rapporterades som basalcellskarcinom och skivepitelkarcinom i hud</p> <p>^g vid Crohns sjukdom var frekvensen av akne ”vanliga” och frekvensen av nässelutslag och viktökning ”mindre vanliga”</p> <p>^h lunginflammation vid Crohns sjukdom var ”vanliga” och ”mindre vanliga” för övriga indikationer</p> <p>ⁱ frekvensen baseras på kliniska prövningar av Crohns sjukdom.</p>			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reumatoid artrit

Infektioner

I placebokontrollerade kliniska studier där patienter bakgrundsbehandlades med DMARDs var frekvensen av infektion under 12/14 veckor i gruppen som fick 15 mg upadacitinib 27,4 % jämfört med 20,9 % i placebogruppen. I metotrexatkontrollerade studier var frekvensen av infektion under 12/14 veckor i gruppen som fick 15 mg upadacitinib som monoterapi 19,5 % jämfört med 24,0 % i metotrexatgruppen. Den totala långsiktiga infektionsfrekvensen genom alla fem fas 3-studier för gruppen med 15 mg upadacitinib var 93,7 händelser per 100 patientår (2 630 patienter).

I placebokontrollerade kliniska studier där patienter bakgrundsbehandlades med DMARDs var frekvensen av allvarlig infektion under 12/14 veckor i gruppen som fick 15 mg upadacitinib 1,2 % jämfört med 0,6 % i placebogruppen. I metotrexatkontrollerade studier var frekvensen av allvarlig infektion under 12/14 veckor i gruppen som fick 15 mg upadacitinib som monoterapi 0,6 % jämfört med 0,4 % i metotrexatgruppen. Den totala långsiktiga frekvensen av allvarliga infektioner genom alla fem fas 3-kliniska studier i gruppen som fick 15 mg upadacitinib var 3,8 händelser per 100 patientår. Den vanligast förekommande allvarliga infektionen var lunginflammation. Frekvensen av allvarliga infektioner förblev stabil under långtidsexponering.

Opportunistiska infektioner (exklusive tuberkulos)

I placebokontrollerade kliniska studier där patienter bakgrundsbehandlades med DMARDs var frekvensen av opportunistiska infektioner under 12/14 veckor i gruppen som fick 15 mg upadacitinib 0,5 % jämfört med 0,3 % i placebogruppen. I metotrexatkontrollerade studier fanns inga fall av opportunistiska infektioner under 12/14 veckor i gruppen som fick 15 mg upadacitinib som monoterapi och 0,2 % i

metotrexatgruppen. Den totala långsiktiga frekvensen för opportunistiska infektioner genom alla fem fas 3-kliniska studier i gruppen som fick 15 mg upadacitinib var 0,6 händelser per 100 patientår.

Den långsiktiga frekvensen av herpes zoster genom alla fem fas 3-kliniska studier för gruppen som fick 15 mg upadacitinib var 3,7 händelser per 100 patientår. De flesta herpes zoster-händelserna involverade ett enda dermatom och var inte allvarliga.

Förhöjda levertransaminaser

I placebokontrollerade studier där patienter bakgrundsbehandlades med DMARDs observerades, i upp till 12/14 veckor, förhöjningar av alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) ≥ 3 x den övre normala gränsen (ULN) vid minst ett mätillfälle hos 2,1 % och 1,5 % av patienterna behandlade med 15 mg upadacitinib jämfört med 1,5 % respektive 0,7 % hos patienter behandlade med placebo. De flesta fall av förhöjda levertransaminaser var asymtomatiska och övergående.

I metotrexatkontrollerade studier observerades, i upp till 12/14 veckor, ökning i ALAT och ASAT ≥ 3 x ULN vid minst ett mätillfälle hos 0,8 % och 0,4 % av patienterna behandlade med 15 mg upadacitinib jämfört med 1,9 % respektive 0,9 % hos patienter behandlade med metotrexat.

Mönstret och incidensen för förhöjda ALAT/ASAT-värden var oförändrat över tid, även i långsiktiga förlängningsstudier.

Förhöjda lipidvärden

Behandling med 15 mg upadacitinib associerades med ökning av lipidparametrar inklusive totalt kolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. LDL/HDL-kvoten förändrades inte. Förhöjningar observerades vid 2 till 4 veckor in i behandlingen och kvarstod under långtidsbehandling. Bland patienter i de kontrollerade studier med ett baslinjevärde under de specificerade gränserna observerades följande frekvenser av patienter som hamnade över de specificerade gränserna vid minst ett mätillfälle under 12/14 veckor (inklusive patienter som hade ett isolerat förhöjt värde):

- Totalt kolesterol $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 62 % jämfört med 31% i grupperna behandlade med 15 mg upadacitinib respektive placebo
- LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 42% jämfört med 19% i grupperna behandlade med 15 mg upadacitinib respektive placebo
- HDL-kolesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 89% jämfört med 61% i grupperna behandlade med 15 mg upadacitinib respektive placebo
- Triglycerider $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 25% jämfört med 15% i grupperna behandlade med 15 mg upadacitinib respektive placebo

Kreatinkinas (CK)

I placebokontrollerade studier där patienter bakgrundsbehandlades med DMARDs observerades förhöjningar i CK värden i upp till 12/14 veckor. CK-ökningar > 5 x övre normala gränsen (ULN) rapporterades hos 1,0 % av patienterna i grupperna behandlade med 15 mg upadacitinib respektive hos 0,3 % av patienterna i placebogruppen under 12/14 veckor. De flesta ökning > 5 x ULN var övergående och krävde inte behandlingsavbrott. Medelvärdet av CK ökade vid 4 veckor med en medelökning på 60 U/l vid 12 veckor och kvarstod därefter stabilt på ett högre värde även under förlängd behandling.

Neutropeni

I placebokontrollerade studier där patienter bakgrundsbehandlades med DMARDs minskade neutrofilantalet, i upp till 12/14 veckor, till under 1×10^9 celler/l vid minst ett mätillfälle hos 1,1 % av patienterna som fick upadacitinib 15 mg jämfört med $< 0,1$ % av placebogruppen. I kliniska studier avbröts behandlingen som svar på ANC $< 1 \times 10^9$ celler/l (se avsnitt 4.2). Medelvärdet av neutrofilantalet

minskade under 4 till 8 veckor. Minskningarna i neutrofilantal förblev stabilt över tid på ett lägre värde än vid baslinjen även under förlängd behandling.

Psoriasisartrit

Säkerhetsprofilen för patienter med aktiv psoriasisartrit behandlade med upadacitinib 15 mg överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos patienter med reumatoid artrit. En större andel allvarliga infektioner (2,6 händelser per 100 patientår respektive 1,3 händelser per 100 patientår) och förhöjt lever-transaminas (ALAT-förhöjning Grad 3 och högre, 1,4 % respektive 0,4 %) observerades hos patienter behandlade med upadacitinib i kombination med metotrexat jämfört med patienter med i monoterapi.

Axial spondylartrit

Säkerhetsprofilen för patienter med aktiv axial spondylartrit behandlade med upadacitinib 15 mg överensstämde med den säkerhetsprofil som observerats hos patienter med reumatoid artrit. Inga nya säkerhetssignaler identifierades.

Atopisk dermatit

Infektioner

I den placebokontrollerade perioden av de kliniska studierna var infektionsfrekvensen under 16 veckor i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib 39 % respektive 43 % jämfört med 30 % i placebogrupperna. Den långsiktiga infektionsfrekvensen för grupperna med 15 mg och 30 mg upadacitinib var 98,5 respektive 109,6 händelser per 100 patientår.

I placebokontrollerade kliniska studier var frekvensen av allvarlig infektion under 16 veckor i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib 0,8 % respektive 0,4 % jämfört med 0,6 % i placebogrupperna. Den långsiktiga frekvensen av allvarliga infektioner för grupperna med 15 mg och 30 mg upadacitinib var 2,3 respektive 2,8 händelser per 100 patientår.

Opportunistiska infektioner (exklusive tuberkulos)

I den placebokontrollerade perioden av de kliniska studierna var alla opportunistiska infektioner (exklusive TB och herpes zoster) som rapporterades eczema herpeticum. Frekvensen av eczema herpeticum under 16 veckor i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib var 0,7 % respektive 0,8 % jämfört med 0,4 % i placebogrupperna. Den långsiktiga frekvensen av eczema herpeticum för grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib var 1,6 respektive 1,8 händelser per 100 patientår. Ett fall av esofageal candidainfektion rapporterades med upadacitinib 30 mg.

Den långsiktiga frekvensen av herpes zoster för grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib var 3,5 respektive 5,2 händelser per 100 patientår. De flesta herpes zoster-händelserna involverade ett enda dermatom och var inte allvarliga.

Avvikande laborativvärden

De dosberoende förändringar av förhöjt ALAT och/eller förhöjt ASAT (≥ 3 x ULN), lipidparametrar, CK-värde (> 5 x ULN) och neutropeni ($ANC < 1 \times 10^9$ celler/l) som förknippades med upadacitinibbehandlingen liknade dem som har observerats i kliniska studier av reumatisk sjukdom.

Små ökningar i LDL-kolesterol observerades efter vecka 16 i studier avseende atopisk dermatit.

Ulcerös kolit

Den övergripande säkerhetsprofilen som observerades för patienter med ulcerös kolit överensstämde i huvudsak med den som observerats hos patienter med reumatoid artrit.

En högre frekvens av herpes zoster observerades med en induktionsbehandlingsperiod på 16 veckor jämfört med 8 veckor.

Infektioner

I de placebokontrollerade induktionsstudierna var infektionsfrekvensen under 8 veckor i gruppen som fick 45 mg upadacitinib 20,7 % jämfört med 17,5 % i placebogruppen. I den placebokontrollerade underhållsstudien var infektionsfrekvensen under 52 veckor i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib 38,4 % respektive 40,6 % jämfört med 37,6 % i placebogruppen. Den långsiktiga infektionsfrekvensen för 15 mg och 30 mg upadacitinib var 73,8 respektive 82,6 händelser per 100 patientår.

I de placebokontrollerade induktionsstudierna var frekvensen av allvarliga infektioner under 8 veckor 1,3 % både i gruppen som fick 45 mg upadacitinib och i placebogruppen. Inga ytterligare allvarliga infektioner observerades under den 8 veckor långa förlängda induktionsbehandlingen med 45 mg upadacitinib. I den placebokontrollerade underhållsstudien var frekvensen av allvarlig infektion under 52 veckor i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib 3,2 % respektive 2,4 % jämfört med 3,3 % i placebogruppen. Den långsiktiga frekvensen av allvarliga infektioner i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib var 4,1 respektive 3,9 händelser per 100 patientår. Den vanligast förekommande rapporterade allvarliga infektionen under induktions- och underhållsfaserna var lunginflammation i samband med covid-19.

Opportunistiska infektioner (exklusive tuberkulos)

I de placebokontrollerade induktionsstudierna under 8 veckor var frekvensen av opportunistiska infektioner (exklusive tuberkulos och herpes zoster) 0,4 % i gruppen som fick 45 mg upadacitinib och 0,3 % i placebogruppen. Inga ytterligare opportunistiska infektioner (exklusive tuberkulos och herpes zoster) observerades under den 8 veckor långa förlängda induktionsbehandlingen med 45 mg upadacitinib. I den placebokontrollerade underhållsstudien under 52 veckor var frekvensen av opportunistisk infektion (exklusive tuberkulos och herpes zoster) i grupperna med 15 mg och 30 mg upadacitinib 0,8 % respektive 0,4 % jämfört med 0,8 % i placebogruppen. Den långsiktiga frekvensen av opportunistiska infektioner (exklusive tuberkulos och herpes zoster) i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib var 0,6 respektive 0,3 händelser per 100 patientår.

I de placebokontrollerade induktionsstudierna under 8 veckor var frekvensen av herpes zoster i gruppen som fick 45 mg upadacitinib 0,6 % och 0 % i placebogruppen. Frekvensen av herpes zoster var 3,9 % under 16 veckors behandling med 45 mg upadacitinib. I den placebokontrollerade underhållsstudien under 52 veckor var frekvensen av herpes zoster i gruppen som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib 4,4 % respektive 4,0 % jämfört med 0 % i placebogruppen. Den långsiktiga frekvensen av herpes zoster i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib var 5,7 respektive 6,3 händelser per 100 patientår.

Avvikande laborativvärden

I den kliniska induktionsstudien och underhållsbehandlingsstudien var överlag förändringen i laborativvärden för förhöjt ALAT och/eller förhöjt ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$), CK-värden ($> 5 \times \text{ULN}$) och neutropeni ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ celler/l) som förknippas med upadacitinibbehandling liknande dem som observerats i kliniska studier av reumatisk sjukdom och atopisk dermatit. Dosberoende förändringar i dessa laborativparametrar förknippade med behandling med 15 mg och 30 mg upadacitinib observerades.

I de placebokontrollerade induktionsstudierna som pågick i upp till 8 veckor förekom en minskning av lymfocytantal till under $0,5 \times 10^9$ celler/l vid minst ett mättillfälle hos 2,0 % av patienterna i gruppen som fick upadacitinib 45 mg och hos 0,8 % i placebogruppen. I den placebokontrollerade underhållsstudien som pågick i upp till 52 veckor förekom en minskning av lymfocytantal till under $0,5 \times 10^9$ celler/l vid minst ett mättillfälle hos 1,6 % och 0,8 % av patienterna som fick upadacitinib 15 mg respektive 30 mg och hos 0,8 % av patienterna i placebogruppen. I kliniska studier avbröts behandlingen som svar på $ALC < 0,5 \times 10^9$ celler/l (se avsnitt 4.2). Inga märkbara medelförändringar i lymfocytantalet observerades under behandling med upadacitinib över tid.

Ökningar i lipidparametrar observerades vid 8 veckors behandling med upadacitinib 45 mg och förblev i generellt stabila vid långtidsbehandling med upadacitinib 15 mg och 30 mg. Bland patienter i de placebokontrollerade induktionsstudierna med baslinjevärden under de specificerade gränserna observerades följande frekvenser av patienter som låg över de specificerade gränserna vid minst ett tillfälle under 8 veckor (inklusive patienter som hade ett isolerat förhöjt värde):

- Totalt kolesterol $\geq 5,17$ mmol/l (200 mg/dl): 49 % jämfört med 11 % i grupperna behandlade med upadacitinib 45 mg respektive placebo
- LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/l (130 mg/dl): 27 % jämfört med 9 % i grupperna behandlade med upadacitinib 45 mg respektive placebo
- HDL-kolesterol $\geq 1,03$ mmol/l (40 mg/dl): 79 % jämfört med 36 % i grupperna behandlade med upadacitinib 45 mg respektive placebo
- Triglycerider $\geq 2,26$ mmol/l (200 mg/dl): 6 % jämfört med 4 % i grupperna behandlade med upadacitinib 45 mg respektive placebo

Crohns sjukdom

Generellt överensstämde den säkerhetsprofil som observerades hos patienter med Crohns sjukdom som behandlades med upadacitinib med den kända säkerhetsprofilen för upadacitinib.

Allvarliga infektioner

I de placebokontrollerade induktionsstudierna var frekvensen av allvarlig infektion under 12 veckor i gruppen som fick 45 mg upadacitinib och i placebogruppen 1,9 % respektive 1,7 %. I den placebokontrollerade underhållsstudien som pågick i upp till 52 veckor var frekvensen av allvarlig infektion i grupperna som fick 15 mg och 30 mg upadacitinib 3,2 % respektive 5,7 % jämfört med 4,5 % i placebogruppen. Den långsiktiga frekvensen av allvarliga infektioner i grupperna som fick upadacitinib 15 mg och 30 mg hos patienter med behandlingssvar på upadacitinib 45 mg som induktionsbehandling var 5,1 respektive 7,3 händelser per 100 patientår. Den vanligaste rapporterade allvarliga infektionen i induktions- och underhållsstudierna vara gastrointestinala infektioner.

Gastrointestinal perforation

Under den placebokontrollerade perioden i de kliniska fas 3-induktionsstudierna rapporterades gastrointestinal perforation hos 1 patient (0,1 %) behandlad med upadacitinib 45 mg och inga patienter på placebo under 12 veckor. Hos alla patienter som behandlades med upadacitinib 45 mg (n=938) under induktionsstudierna rapporterades gastrointestinal perforation hos 4 patienter (0,4 %).

Under den långvariga placebokontrollerade perioden rapporterades gastrointestinal perforation hos 1 patient som behandlades med placebo (0,7 per 100 patientår), 1 patient som behandlades med upadacitinib 15 mg (0,4 per 100 patientår) och 1 patient som behandlades med upadacitinib 30 mg (0,4 per 100 patientår). Hos alla patienter som fått rescue-behandling med upadacitinib 30 mg (n=336) rapporterades gastrointestinal perforation hos 3 patienter (0,8 per 100 patientår) under långtidsbehandlingen.

Avvikande laboratorievärden

I de kliniska induktions- och underhållsbehandlingsstudierna var förändringar av laboratorievärden för förhöjt ALAT och/eller förhöjt ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$), CK-värden ($> 5 \times \text{ULN}$), neutropeni ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ celler/l) och lipidparametrar som förknippas med upadacitinibbehandling överlag liknande dem som observerats i kliniska studier av reumatisk sjukdom, atopisk dermatit och ulcerös kolit. Dosberoende förändringar i dessa laboratorieparametrar förknippade med behandling med 15 mg och 30 mg upadacitinib observerades.

I de placebokontrollerade induktionsstudierna som pågick i upp till 12 veckor förekom minskningar av lymfocytantal till under $0,5 \times 10^9$ celler/l vid minst ett mättilfälle hos 2,2 % och 2,0 % av patienterna i grupperna som fick upadacitinib 45 mg respektive placebo. I den placebokontrollerade underhållsstudien, som pågick i upp till 52 veckor, förekom minskningar av lymfocytantal till under $0,5 \times 10^9$ celler/l vid minst ett mättilfälle hos 4,6 %, 5,2 % och 1,8 % av patienterna i grupperna som fick upadacitinib 15 mg, 30 mg respektive placebo. I kliniska studier avbröts behandling som svar på $\text{ALC} < 0,5 \times 10^9$ celler/l (se avsnitt 4.2). Inga märkbara förändringar i medelvärdet av lymfocytantalet observerades under behandling med upadacitinib över tid.

I de placebokontrollerade induktionsstudierna som pågick i upp till 12 veckor förekom minskningar av hemoglobinkoncentration till under 8 g/dl vid minst ett mättilfälle hos 2,7 % och 1,4 % av patienterna i grupperna som fick upadacitinib 45 mg respektive placebo. I den placebokontrollerade underhållsstudien, som pågick i upp till 52 veckor, förekom minskningar av hemoglobinkoncentration till under 8 g/dl vid minst ett mättilfälle hos 1,4 %, 4,4 % och 2,8 % av patienterna i grupperna som fick upadacitinib 15 mg, 30 mg respektive placebo. I kliniska studier avbröts behandling som svar på $\text{Hb} < 8$ g/dl (se avsnitt 4.2). Inga märkbara förändringar i medelvärdet av hemoglobinkoncentration observerades under behandling med upadacitinib över tid.

Äldre

Baserat på begränsad mängd data om patienter med atopisk dermatit som är 65 år och äldre var det en högre frekvens av totala biverkningar med upadacitinibdosen 30 mg jämfört med dosen 15 mg.

Baserat på den begränsade mängd data om patienter med ulcerös kolit och Crohns sjukdom som är 65 år och äldre var det en högre frekvens av totala biverkningar med upadacitinibdosen 30 mg jämfört med dosen 15 mg vid underhållsbehandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Totalt 343 ungdomar i åldrarna 12–17 år med atopisk dermatit behandlades i fas 3-studierna, varav 167 fick 15 mg. Säkerhetsprofilen för 15 mg upadacitinib hos ungdomar liknade den hos vuxna. Säkerhet och effekt av 30 mg-dosen hos ungdomar undersöks fortfarande.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier administrerades upadacitinib en gång dagligen med doser upp till motsvarande dagligt AUC på 60 mg depottablett. Biverkningarna var jämförbara med de som noterats vid lägre doser och ingen specifik toxicitet identifierades. Cirka 90 % av upadacitinib i systemisk cirkulation elimineras inom 24 timmar efter dosering (inom intervallet för doser som utvärderats i kliniska studier). Vid händelse av

överdosering rekommenderas att patienten övervakas för tecken och symtom på biverkningar. Patienter som får biverkningar ska få lämplig behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA44

Verkningsmekanism:

Upadacitinib är en selektiv och reversibel januskinas (JAK)-hämmare. Januskinaser är intracellulära enzymer som förmedlar signaler från cytokiner och tillväxtfaktorsignaler som är involverade i ett brett utbud av cellulära processer inklusive inflammation, hematopoes och immunfunktion. JAK-familjen består av fyra medlemmar, JAK1, JAK2, JAK3 och TYK2 vilka arbetar parvis för att fosforylera och aktivera signaltransduktorer och transkriptionsaktivatörer (STAT). Denna fosforylering modulerar i sin tur genuttryck och cellulär funktion. JAK1 är nödvändig för inflammatorisk cytokinsignalering medan JAK2 är viktig för utvecklingen av röda blodkroppar och JAK3-signaleringen deltar i immunövervakning och lymfocytfunktion.

I humana cellulära analyser hämmar upadacitinib främst signalering via JAK1 eller JAK1/3 med funktionell selektivitet framför cytokinreceptorer som signalerar via par av JAK2. Atopisk dermatit drivs av proinflammatoriska cytokiner (däribland IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 och IFN- γ) som överför signaler via JAK1-signalvägen. När JAK1 hämmas med upadacitinib minskar signaleringen för många mediatorer som förmedlar tecknen och symtomen på atopisk dermatit, såsom eksematösa hudlesioner och klåda. Proinflammatoriska cytokiner (främst IL-6, IL-7, IL-15 och IFN γ) överför signaler via JAK1-signalvägen och är involverade i patogenin för inflammatoriska tarmsjukdomar. JAK1 hämning med upadacitinib modulerar signaleringen av de JAK-beroende cytokinerna som påverkar den underliggande inflammatoriska bördan som förmedlar de kliniska symtomen på inflammatoriska tarmsjukdomar.

Farmakodynamiska effekter

Hämning av IL-6-inducerad STAT3 och IL-7-inducerad STAT5 fosforylering

Hos friska frivilliga resulterade administrering av upadacitinib (formulering med omedelbar frisättning) i en dos- och koncentrationsberoende hämning av IL-6 (JAK1/JAK2)-inducerad STAT3 och IL-7 (JAK1/JAK3)-inducerad STAT5 fosforylering i helblod. Maximal hämning observerades 1 timme efter dosering vilken återgick till nära baslinjen vid slutet av dosintervallet.

Lymfocyter

Hos patienter med reumatoid artrit var behandling med upadacitinib associerad med en liten, övergående ökning i medelvärdet av ALC från baslinjen upp till vecka 36 som gradvis återgick till eller nära baslinjenivåer med fortsatt behandling.

hsCRP

Hos patienter med reumatoid artrit var behandling med upadacitinib associerad med sänkningar från baslinjen av hsCRP-nivåmedelvärden redan vid vecka 1, vilket bibehölls vid fortsatt behandling.

Vaccinstudier

Inverkan av upadacitinib på den humoral responsen efter administrering av adjuvantat rekombinant glykoprotein E herpes zoster-vaccin utvärderades hos 93 patienter med reumatoid artrit som behandlades med upadacitinib 15 mg. Metotrexat användes samtidigt av 98 % av patienterna. 49 % av patienterna fick orala kortikosteroider vid baslinjen. Det primära effektmåttet var andelen patienter som hade tillfredsställande humoral respons definierat som ≥ 4 -faldig ökning av koncentrationen av antiglykoprotein E-titernivåer före vaccination vid vecka 16 (4 veckor efter den andra vaccinationsdosen). Vaccination av patienter behandlade med upadacitinib 15 mg resulterade i en tillfredsställande humoral respons hos 79/90 (88 % [95 % KI: 81,0; 94,5]) av patienterna vid vecka 16.

Inverkan av upadacitinib på den humoral responsen som uppstår efter vaccineringen med inaktiverat konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (13-valent, adsorberat) utvärderades hos 111 patienter med reumatoid artrit och som behandlades med 15 mg (n=87) eller 30 mg (n=24) upadacitinib. Metotrexat användes samtidigt av 97 % av patienterna (n=108). Det primära effektmåttet var andelen patienter som hade tillfredsställande humoral respons definierat som 2-faldig ökning av antikropps-koncentration från baslinjen till vecka 4 för 6 av de 12 pneumokockantigenerna (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F och 23F). Resultaten vid vecka 4 visade en tillfredsställande humoral respons hos 67,5 % (95 % KI: 57,4; 77,5) och 56,5 % (95 % KI: 36,3; 76,8) av patienterna på 15 mg respektive 30 mg upadacitinib.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Effekt och säkerhet av 15 mg upadacitinib en gång dagligen bedömdes i fem fas 3 randomiserade, dubbelblinda, multicenterstudier hos patienter med måttlig till svår reumatoid artrit som uppfyllde ACR/EULAR 2010 klassifikationskriterier (se tabell 4). Patienter 18 år och äldre deltog i studierna. Förekomsten av minst 6 ömma och 6 svullna leder samt bevis på systemisk inflammation baserat på förhöjt hsCRP krävdes vid baslinjen. Fyra studier inkluderade förlängningsstudier i upp till 5 år, och en studie (SELECT-COMPARE) inkluderade en förlängningsstudie i upp till 10 år.

Den primära analysen för varje studie inkluderade alla randomiserade patienter som fick minst en dos av upadacitinib eller placebo. De patienter som avslutade studien, oavsett om de svarade på behandlingen eller inte, användes som kategoriskt effektmått.

I alla fas 3-studierna var effekten av 15 mg upadacitinib doserat en gång dagligen (QD) generellt lik den som observerades för 30 mg upadacitinib QD.

Tabell 4 Sammanfattning av kliniska studier

Studiens namn	Population (n)	Behandlingsarmar	Sammanfattning av de viktigaste resultatmått
SELECT-EARLY	MTX-naiva ^a (947)	<ul style="list-style-type: none">• Upadacitinib 15 mg• Upadacitinib 30 mg• MTX Monoterapi	<ul style="list-style-type: none">• Primärt effektmått: klinisk remission (DAS28-CRP) vid vecka 24• Låg sjukdomsaktivitet (DAS28-CRP)• ACR50• Radiografisk progression (mTSS)• Fysisk funktion (HAQ-DI)• SF-36 PCS

Studiens namn	Population (n)	Behandlingsarmar	Sammanfattning av de viktigaste resultatmått
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärt effektmått: låg sjukdomsaktivitet (DAS28-CRP) vid vecka 14 • Klinisk remission (DAS28-CRP) • ACR20 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Morgonstelhet
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>Bakgrundsbehandling med csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärt effektmått: låg sjukdomsaktivitet (DAS28-CRP) vid vecka 12 • Klinisk remission (DAS28-CRP) • ACR20 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Låg sjukdomsaktivitet (CDAI) • Morgonstelhet • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg <p>Bakgrundsbehandling med MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärt effektmått: klinisk remission (DAS28-CRP) vid vecka 12 • Låg sjukdomsaktivitet (DAS28-CRP) • ACR20 • Låg sjukdomsaktivitet (DAS28-CRP) jämfört med adalimumab • Radiografisk progression (mTSS) • Fysisk funktion (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Låg sjukdomsaktivitet (CDAI) • Morgonstelhet • FACIT-F

Studiens namn	Population (n)	Behandlingsarmar	Sammanfattning av de viktigaste resultatmått
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^c (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>Bakgrundsbehandling med csDMARDs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primärt effektmått: låg sjukdomsaktivitet (DAS28-CRP) vid vecka 12 • ACR20 • Fysisk funktion (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Förkortningar: ACR20 (eller 50) = American College of Rheumatology ≥ 20 % (eller ≥ 50 %) förbättring; bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug, CRP = C-Reactive Protein, DAS28 = Disease Activity Score 28 leder, mTSS = modified Total Sharp Score, csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, SF-36 PCS = Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary, CDAI = Clinical Disease Activity Index, FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score, IR = inadequate responder (patient med otillräckligt behandlingssvar), MTX = metotrexat, n = randomiserat antal

^a patienter var behandlingsnaiva för MTX eller fått som högst 3 veckodoser MTX

^b patienter med otillräckligt behandlingssvar på MTX

^c patienter med otillräckligt behandlingssvar på csDMARDs; patienter med tidigare exponering för som mest en bDMARD fick delta (upp till 20 % av totala antalet patienter) om de hade antingen begränsad exponering (<3 månader) eller varit tvungna att avbryta bDMARD-behandlingen på grund av intolerans

^d patienter med otillräckligt behandlingssvar på MTX; patienter med tidigare exponering för som mest en bDMARD (förutom adalimumab) fick delta (upp till 20 % av totala antalet patienter i studien) om de antingen hade begränsad exponering (<3 månader) eller varit tvungna att avsluta bDMARD på grund av intolerans

^e patienter med otillräckligt behandlingssvar eller intolerans mot minst en bDMARD

Klinisk respons

Remission och låg sjukdomsaktivitet

I studierna uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som behandlats med 15 mg upadacitinib låg sjukdomsaktivitet (DAS28-CRP $\leq 3,2$) och klinisk remission (DAS28-CRP $< 2,6$) jämfört med placebo, metotrexat eller adalimumab (tabell 5). Jämfört med adalimumab uppnåddes signifikant högre grad av låg sjukdomsaktivitet vid vecka 12 i SELECT-COMPARE. Både den låga sjukdomsaktiviteten och andelen med klinisk remission var konsekvent över patientgrupperna, med eller utan metotrexat. Efter 3 år kvarstod 297/651 (45,6 %) och 111/327 (33,9 %) patienter på ursprunglig randomiserad behandling av upadacitinib 15 mg respektive adalimumab i SELECT-COMPARE och 216/317 (68,1 %) och 149/315 (47,3 %) patienter kvarstod på ursprunglig randomiserad behandling av upadacitinib 15 mg respektive MTX som monoterapi i SELECT-EARLY. Av patienter som kvarstod på ursprunglig tilldelad behandling bibehölls låg sjukdomsaktivitet och klinisk remission i 3 år.

ACR-respons

I samtliga studier uppnådde ett högre antal patienter som behandlats med 15 mg upadacitinib ACR20-, ACR50- och ACR70-respons vid 12 veckor jämfört med placebo, metotrexat eller adalimumab (tabell 5). Tid till effekt var kort för alla mått, med högre svar så tidigt som vecka 1 för ACR20. Varaktiga svarsfrekvenser observerades (med eller utan metotrexat) där ACR20/50/70-responserna bibehölls i 3 år hos patienterna som kvarstod på ursprunglig tilldelad behandling.

Behandling med 15 mg upadacitinib, enbart eller i kombination med csDMARDs, resulterade i förbättringar i enskilda ACR-komponenter, inklusive antal ömma och svullna leder, patientens och läkarens allmänna utvärderingar, HAQ-DI, bedömning av smärta och hsCRP.

Tabell 5 Respons och remission

Studie	SELECT EARLY MTX-Naiva		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15mg	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
Vecka											
LDA DAS28-CRP ≤3,2 (% av patienter)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		
48	39	59 ^g						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP <2,6 (% av patienter)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% av patienter)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% av patienter)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% av patienter)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤10 (% av patienter)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		
<p>Förkortningar: ACR20 (eller 50 eller 70) = American College of Rheumatology ≥ 20% (eller ≥ 50% eller ≥ 70%) förbättring; ADA = adalimumab; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CR = Clinical Remission; CRP = C-Reactive Protein, DAS28 = Disease Activity Score 28 leder; IR = inadequate responder (patient med otillräckligt behandlingssvar); LDA = Low Disease Activity; MTX = metotrexat; PBO = placebo; UPA= upadacitinib</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT-EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e justerat för multiplicitet p ≤ 0,001 upadacitinib jämfört med placebo eller metotrexat</p> <p>^f justerat för multiplicitet p ≤ 0,01 upadacitinib jämfört med placebo eller metotrexat</p> <p>^g nominellt p ≤ 0,001 upadacitinib jämfört med placebo eller metotrexat</p> <p>^h nominellt p ≤ 0,001 upadacitinib jämfört med adalimumab</p> <p>ⁱ nominellt p ≤ 0,01 upadacitinib jämfört med adalimumab</p> <p>^j nominellt p ≤ 0,05 upadacitinib jämfört med adalimumab</p> <p>^k nominellt p ≤ 0,01 upadacitinib jämfört med placebo eller adalimumab</p>											

Studie	SELECT EARLY MTX-Naiva	SELECT MONO MTX-IR	SELECT NEXT csDMARD-IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND bDMARD-IR
¹ nominellt p < 0,05 upadacitinib jämfört med placebo Obs: Vecka 48-data är hämtad från analyser av Full Analysis Set (FAS) av randomiserade grupper där Non-Responder Imputation användes					

Radiografisk respons

Hämning av progression av strukturella ledsador bedömdes genom att använda modifierat Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter, poäng avseende erosion och poäng avseende minskad ledspringa vid vecka 24/26 och vecka 48 i SELECT-EARLY och SELECT-COMPARE.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterade i signifikant större hämning av progression av strukturella ledsador jämfört med placebo i kombination med metotrexat i SELECT-COMPARE och som monoterapi jämfört med metotrexat i SELECT-EARLY (tabell 6). Analyser av poäng i avseende erosion och minskad ledspringa överensstämde med de generella poängen. Andelen patienter utan radiografisk progression (förändring i mTSS \leq 0) var signifikant högre med upadacitinib 15 mg i båda studierna. Hämmad progression av strukturella ledsador bibehölls till och med vecka 96 i båda studierna hos patienter som kvarstod på ursprunglig tilldelad behandling med upadacitinib 15 mg (baserat på tillgängliga resultat från 327 patienter i SELECT-COMPARE och 238 patienter i SELECT-EARLY).

Tabell 6 Radiografiska förändringar

Studie	SELECT EARLY MTX-Naiva		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modified Total Sharp Score, genomsnittlig förändring från baslinjen					
Vecka 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Vecka 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Andel patienter utan radiografisk progression^d					
Vecka 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Vecka 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Förkortningar: ADA = adalimumab; IR = inadequate responder (patient med otillräckligt behandlingssvar); MTX = metotrexat; PBO = placebo; UPA= upadacitinib					
^a all placebodata vid vecka 48 härledda genom linjär extrapolering					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d ingen progression definierad som förändring i mTSS \leq 0					
^e nominellt p \leq 0,001 upadacitinib jämfört med placebo eller metotrexat					
^f justerat för multiplicitet p \leq 0,01 upadacitinib jämfört med placebo eller metotrexat					
^g justerat för multiplicitet p \leq 0,001 upadacitinib jämfört med placebo eller metotrexat					

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterat resultat

Behandling med upadacitinib 15 mg, enbart eller i kombination med csDMARDs, resulterade i en signifikant större förbättring i fysisk funktion jämfört med alla jämförelsepreparat uppmätt med HAQ-DI (se tabell 7). Förbättringen i HAQ-DI bibehölls i 3 år hos patienter som kvarstod på ursprunglig tilldelad behandling med upadacitinib 15 mg, baserat på tillgängliga resultat från SELECT-COMPARE och SELECT-EARLY.

Tabell 7 Medelförändring i HAQ-DI^{a,b} från baslinjen

Studie	SELECT EARLY MTX-naiva		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Baslinje-värde, medel	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Vecka 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
Vecka 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Förkortningar: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IR = inadequate responder (patient med otillräckligt behandlingsvar); MTX = metotrexat; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a data anges som medelvärde

^b Health Assessment Questionnaire-Disability Index: 0 = bästa, 3 = värsta; 20 frågor; 8 kategorier: klädsel och skötsel, uppstigning, matintag, gång, hygien, räckvidd, grepp och aktiviteter.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g justerat för multiplicitet $p \leq 0,001$ upadacitinib jämfört med placebo eller MTX

^h nominellt $p \leq 0,001$ upadacitinib jämfört med placebo eller MTX

ⁱ nominellt $p \leq 0,01$ upadacitinib jämfört med adalimumab

I studierna SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT och SELECT-COMPARE, resulterade behandling med upadacitinib 15 mg i en signifikant större förbättring i genomsnittlig varaktighet av morgonstelhet jämfört med placebo eller metotrexat.

I de kliniska studierna rapporterade patienter behandlade med upadacitinib signifikanta förbättringar i patientrapporterad livskvalitet, uppmätt med Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary jämfört med placebo och metotrexat. Dessutom rapporterade patienter som behandlades med upadacitinib signifikanta förbättringar av trötthet uppmätt med the Functional Assessment and Chronic Illness Therapy Fatigue score (FACIT-F) jämfört med placebo.

Psoriasisartrit

Effekt och säkerhet av upadacitinib 15 mg en gång dagligen bedömdes i två randomiserade, dubbelblinda, multicenter, placebokontrollerade fas 3-studier på patienter som var 18 år eller äldre med måttlig till svår aktiv psoriasisartrit. Alla patienter hade en aktiv psoriasisartrit sedan minst 6 månader baserat på Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR), minst 3 ömma leder, minst 3 svullna leder samt aktiv plackpsoriasis eller anamnes av plackpsoriasis. I båda studierna var det primära effektmåttet andelen patienter som nådde en ACR20-respons vid vecka 12.

SELECT-PsA 1 var en 24 veckors studie med 1 705 patienter som haft otillräckligt behandlingsvar på eller intolerans mot minst en icke-biologisk DMARD. Vid baslinjen stod 1 393 (82 %) av patienterna på minst en samtidigt administrerad icke-biologisk DMARD, där 1 084 (64 %) av patienterna fick enbart samtidig metotrexat. Antalet patienter som behandlades i monoterapi med upadacitinib var 311 (18 %). Patienterna fick upadacitinib 15 mg eller 30 mg en gång dagligen, adalimumab eller placebo. Vid vecka 24 byttes alla patienter som var randomiserade till placebo, på ett blindat sätt, till upadacitinib 15 mg eller 30 mg en gång dagligen. I SELECT-PsA 1 inkluderade en förlängningsstudie i upp till 5 år.

SELECT-PsA 2 var en 24 veckors studie med 642 patienter som haft otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot minst en biologisk DMARD. Vid baslinjen stod 296 (46 %) av patienterna på minst en samtidigt administrerad icke-biologisk DMARD, där 222 (35 %) av patienterna fick enbart samtidig metotrexat. Antalet patienter som behandlades i monoterapi med upadacitinib var 345 (54 %). Patienterna fick upadacitinib 15 mg eller 30 mg en gång dagligen eller placebo. Vid vecka 24 byttes alla patienter som var randomiserade till placebo, på ett blindat sätt, till upadacitinib 15 mg eller 30 mg en gång dagligen. I SELECT-PsA 2 inkluderade en förlängningsstudie i upp till 3 år.

Klinisk respons

I båda studierna uppnådde en statistiskt signifikant större andel av patienter som behandlades med upadacitinib 15 mg ACR20-respons jämfört med placebo vid vecka 12 (Tabell 8). Tid till effekt var snabb över studiemåttan, med högre respons så tidigt som i vecka 2 för ACR20.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterade i förbättringar i enskilda ACR-komponenter, inklusive antal ömma/smärtande och svullna leder, patientens och läkarens allmänna utvärderingar, HAQ-DI, bedömning av smärta och hsCRP jämfört med placebo.

I SELECT-PsA 1 uppnådde upadacitinib 15 mg en minst likvärdig effekt (non-inferiority) jämfört med adalimumab för den andel av patienter som uppvisade ACR20-respons vid vecka 12. Dock kunde överlägsenhet gentemot adalimumab inte påvisas.

I båda studierna observerades konsekventa behandlingssvar för de primära och sekundära effektmåttan oavsett om upadacitinib gavs separat eller i kombination med metotrexat.

Effekten av upadacitinib 15 mg visades oberoende av subgrupper som utvärderats inkluderat BMI vid baslinjen, hsCRP vid baslinjen och antal tidigare icke-biologiska DMARD (≤ 1 eller > 1).

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

Studie	SELECT-PsA 1 icke-biologisk DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % av patienter (95 % KI)					
Vecka 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Skillnad mot placebo (95 % KI)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
Vecka 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Vecka 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % av patienter (95 % KI)					
Vecka 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Vecka 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Vecka 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % av patienter (95 % KI)					
Vecka 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Vecka 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Vecka 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % av patienter (95 % KI)					
Vecka 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Vecka 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^e	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^e

Studie	SELECT-PsA 1 icke-biologisk DMARD-IR			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	Vecka 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)	
Utläkta entesiter (LEI=0), % av patienter (95 % KI)^a					
Vecka 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Vecka 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^e	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Vecka 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Utläkta daktyliter (LDI=0), % av patienter (95 % KI)^b					
Vecka 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Vecka 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Vecka 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
PASI 75, % av patienter (95 % KI)^c					
Vecka 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
Vecka 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Vecka 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI 90, % av patienter (95 % KI)^c					
Vecka 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Vecka 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Vecka 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
Förkortningar: ACR20 (eller 50 eller 70) = American College of Rheumatology \geq 20 % (eller \geq 50 % eller \geq 70 %) förbättring, ADA = adalimumab, bDMARD = biologic disease-modifying anti-rheumatic drug, IR = inadequate responder (patient med otillräckligt behandlingssvar), MDA = minimal disease activity (minimal sjukdomsaktivitet), PASI 75 (eller 90) = \geq 75 % (eller \geq 90 %) förbättring i Psoriasis Area and Severity Index, PBO = placebo, UPA = upadacitinib Patienter som avbröt randomiserad behandling eller saknade data i bedömningsveckan räknades som "non-responders" i analyserna. För MDA, utläkt entesit och daktylit vid vecka 24/56 räknades rescue-patienter vid vecka 16 som "non-responders" i analyserna.					
^a för patienter med entesit vid baslinjen (n=241, 270 respektive 265 för SELECT-PsA 1 och n=144 respektive 133 för SELECT-PsA 2)					
^b för patienter med daktylit vid baslinjen (n=126, 136 respektive 127 för SELECT-PsA 1 och n=64 respektive 55 för SELECT-PsA 2)					
^c för patienter med \geq 3 % BSA-psoriasis vid baslinjen (n=211, 214, respektive 211 för SELECT-PsA 1 och n=131 respektive 130 för SELECT-PsA 2)					
^d primärt effektmått					
^e justerat för multiplicitet $p \leq 0,001$ upadacitinib jämfört med placebo					
^f justerat för multiplicitet $p \leq 0,001$ upadacitinib jämfört med adalimumab (en minst likvärdig effekt (non-inferiority))					

Radiografisk respons

I SELECT-PsA 1 bedömdes hämning av progression av strukturell leddskada radiografiskt och uttrycktes som förändringen från baslinjen i modified Total Sharp Score (mTSS) och dess komponenter, poäng avseende erosion och minskad leddspringa vid vecka 24.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterade i statistiskt signifikant större hämning av progression av strukturella leddskador jämfört med placebo vid vecka 24 (Tabell 9). Analys av poäng avseende erosion och minskad leddspringa överensstämde med de generella poängen. Andelen patienter utan radiografisk progression (förändring i mTSS \leq 0,5) var högre med upadacitinib 15 mg jämfört med placebo vid vecka 24.

Tabell 9 Radiografiska förändringar i SELECT-PsA 1

Behandlingsgrupp	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Modified Total Sharp Score, genomsnittlig förändring från baslinjen (95 % KI)			
Vecka 24	0,25 (0,13, 0,36)	-0,04 (-0,16, 0,07) ^c	0,01 (-0,11, 0,13)
Vecka 56 ^a	0,44 (0,29, 0,59)	-0,05 (-0,20, 0,09)	-0,06 (-0,20, 0,09)
Andel patienter utan radiografisk progression^b, % (95 % KI)			
Vecka 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Vecka 56 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)
Förkortningar: ADA = adalimumab, PBO = placebo, UPA = upadacitinib			
^a all placebodata vid vecka 56 härledda genom linjär extrapolering			
^b ingen progression definierad som förändring i mTSS ≤ 0,5			
^c justerat för multiplicitet p ≤ 0,001 upadacitinib jämfört med placebo			

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterade resultat

I SELECT-PsA 1 visade patienter behandlade med upadacitinib 15 mg statistiskt signifikant förbättring från baslinjen avseende fysisk funktion bedömt med HAQ-DI vid vecka 12 (-0,42 [95 % KI: -0,47, -0,37]) jämfört med placebo (-0,14 [95 % KI: -0,18, -0,09]). Förbättringen för patienter behandlade med adalimumab var -0,34 (95 % KI: -0,38, -0,29). I SELECT-PsA 2 visade patienter behandlade med upadacitinib 15 mg statistiskt signifikant förbättring från baslinjen i HAQ-DI vid vecka 12 (-0,30 [95 % KI: -0,37, -0,24]) jämfört med placebo (-0,10 [95 % KI: -0,16, -0,03]). Förbättringen i fysisk funktion bibehölls till och med vecka 56 i båda studierna.

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med SF-36v2. I båda studierna upplevde patienter som fick upadacitinib 15 mg statistiskt signifikant högre förbättring från baslinjen i Physical Component Summary-score jämfört med placebo vid vecka 12. Förbättringarna från baslinjen bibehölls till och med vecka 56 i båda studierna.

Patienter som fick upadacitinib 15 mg upplevde i båda studierna statistiskt signifikant förbättring från baslinjen avseende trötthet uppmätt med FACIT-F-score vid vecka 12 jämfört med placebo. Förbättringarna från baslinjen bibehölls till och med vecka 56 i båda studierna.

Vid baslinjen rapporterades psoriasis-spondylit hos 31 % och 34 % av patienterna i SELECT-PsA 1 respektive SELECT-PsA 2. Patienter med psoriasis-spondylit behandlade med upadacitinib 15 mg uppvisade förbättringar från baslinjen i Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)-score jämfört med placebo vid vecka 24. Förbättringarna från baslinjen bibehölls till och med vecka 56 i båda studierna.

*Axial spondylartrit**Icke-radiografisk axial spondylartrit*

Effekt och säkerhet av upadacitinib 15 mg en gång dagligen bedömdes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på patienter 18 år eller äldre med aktiv icke-radiografisk axial spondylartrit. Studien SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) var en 52 veckor lång placebokontrollerad prövning med 314 patienter med aktiv icke-radiografisk axial spondylartrit med otillräckligt behandlingssvar på minst två NSAID eller intolerans mot, eller kontraindikation för NSAID. Patienterna måste ha haft objektiva tecken på inflammation som angavs av förhöjda nivåer av C-reaktivt protein (CRP) (definierat som > den övre normala gränsen), och/eller sakroiliit på magnetisk resonanstomografi (MRT), och inga definitiva radiografiska bevis på strukturell skada på sakroiliakalederna. Patienterna hade aktiv sjukdom

enligt Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 , och en Patient's Assessment of Total Back Pain-score ≥ 4 baserat på en 0–10 Numerical Rating Scale (NRS) vid screening- och baslinjebesök. Vid baslinjen hade patienterna symtom på icke-radiografisk axial spondylartrit i genomsnitt i 9,1 år och 29,1 % av patienterna använde samtidigt en csDMARD. 32,9 % av patienterna hade otillräckligt behandlings svar eller intolerans mot bDMARD-behandling. Patienterna fick upadacitinib 15 mg en gång dagligen eller placebo. Vecka 52 bytte alla patienter som var randomiserade till placebo till upadacitinib 15 mg en gång dagligen. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde svar enligt Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40) vid vecka 14. Studien inkluderade en långsiktig förlängningsstudie i upp till 2 år. Hittills är endast effektdata fram till vecka 14 tillgängliga och presenterade.

Klinisk respons

I SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med upadacitinib 15 mg ett ASAS40-svar jämfört med placebo vid vecka 14 (tabell 10). En numerisk skillnad mellan behandlingsgrupperna observerades vid alla tidpunkter från vecka 2 till vecka 14.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterade i förbättringar av de individuella ASAS-komponenterna (patientens allmänna bedömning av sjukdomens aktivitet, totalbedömning av ryggsmärta, inflammation och funktion) och andra mått på sjukdomsaktivitet inklusive hsCRP, jämfört med placebo vid vecka 14.

Effekten av upadacitinib 15 mg påvisades i subgrupper som inkluderade kön, BMI vid baslinjen, symtomduration för icke-radiografisk axial spondylartrit, hsCRP vid baslinjen, sakroiliit enligt MRT och tidigare användning av bDMARD.

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

Behandlingsgrupp	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % av patienter (95 % KI)^a		
Vecka 14	22,5 (16,0, 29,1)	44,9 (37,1, 52,7)
Skillnad mot placebo (95 % KI)	22,2 (12,1, 32,3) ^b	
ASAS20, % av patienter (95 % KI)^a		
Vecka 14	43,8 (36,0, 51,5)	66,7 (59,3, 74,1) ^b
ASAS Partiell Remission, % av patienter (95 % KI)		
Vecka 14	7,6 (3,5, 11,8)	18,6 (12,5, 24,7) ^c
BASDAI 50, % av patienter (95 % KI)		
Vecka 14	22,1 (15,5, 28,6)	42,3 (34,6, 50,1) ^b
Förändring från baslinjen i ASDAS-CRP (95 % KI)		
Vecka 14	-0,71 (-0,85, -0,56)	-1,36 (-1,50, -1,21) ^b
ASDAS Inaktiv Sjukdom, % av patienter (95 % KI)		
Vecka 14	5,2 (1,7, 8,7)	14,1 (8,6, 19,6) ^c
ASDAS Låg Sjukdomsaktivitet, % av patienter (95 % KI)		
Vecka 14	18,3 (12,2, 24,4)	42,3 (34,6, 50,1) ^b
Förkortningar: ASAS20 (eller ASAS40) = Assessment of SpondyloArthritis International Society ≥ 20 % (eller ≥ 40 %) förbättring, ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, PBO = placebo, UPA = upadacitinib		
^a ASAS20 (ASAS40)-respons definieras som ≥ 20 % (≥ 40 %) förbättring och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 1 (≥ 2) enhet(er) (intervall 0 till 10) i ≥ 3 av 4 domäner (Patientens allmänna bedömning, Total ryggsmärta, Funktion och Inflammation) och ingen försämring i den potentiellt återstående domänen (definierad som försämring ≥ 20 % och ≥ 1 enhet för ASAS20 eller definierad som försämring		

på > 0 enheter för ASAS40).

^b justerat för multiplicitet $p \leq 0,001$ upadacitinib jämfört med placebo

^c justerat för multiplicitet $p \leq 0,01$ upadacitinib jämfört med placebo

För binära effektmått är resultaten baserade på analys av de som räknades som ”non-responders” tillsammans med multipel imputering. För kontinuerliga effektmått är resultaten baserade på genomsnittliga förändringar från baslinjen enligt minsta kvadrat-metoden med användning av blandad effekt-modeller för analys av upprepade mätningar.

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterade resultat

Patienter behandlade med upadacitinib 15 mg visade en signifikant förbättring från baslinjen av fysisk funktion jämfört med placebo bedömt enligt BASFI vid vecka 14.

Patienter behandlade med upadacitinib 15 mg visade signifikanta förbättringar av total ryggsmärta och nattlig ryggsmärta jämfört med placebo vid vecka 14.

Patienter behandlade med upadacitinib 15 mg visade signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och det allmänna hälsotillståndet enligt ASQoL respektive ASAS hälsoindex, jämfört med placebo vid vecka 14.

Objektivt mått på inflammation

Tecken på inflammation bedömdes med MRT och uttrycktes som en förändring från baslinjen i SPARCC-värdet (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) för sakroiliakalederna. Vid vecka 14 observerades signifikant förbättring av tecken på inflammation i sakroiliakalederna hos patienter behandlade med upadacitinib 15 mg jämfört med placebo.

Ankyloserande spondylit (AS, radiografisk axial spondylartrit)

Effekt och säkerhet av upadacitinib 15 mg en gång dagligen bedömdes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier på patienter 18 år eller äldre med aktiv ankyloserande spondylit baserat på Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 och Patient's Assessment of Total Back Pain-score ≥ 4 . Båda studier inkluderade en förlängningsstudie i upp till 2 år.

SELECT-AXIS 1 var en 14 veckors placebokontrollerad studie med 187 patienter som haft ankyloserande spondylit med otillräckligt behandlingssvar på minst två NSAID eller intolerans mot, eller kontraindikation för NSAID och utan tidigare exponering för biologiska DMARDs. Vid baslinjen hade patienterna haft symtom på ankyloserande spondylit sedan i genomsnitt 14,4 år och cirka 16 % av patienterna stod på samtidig behandling med csDMARD. Patienterna fick upadacitinib 15 mg en gång dagligen eller placebo. Vid vecka 14 bytte alla patienter som var randomiserade till placebo till upadacitinib 15 mg en gång dagligen. Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde svar enligt Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40) vid vecka 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) var en 14 veckors placebokontrollerad studie med 420 patienter som haft ankyloserande spondylit med tidigare exponering för bDMARD (77,4 % hade utebliven effekt med antingen en TNF-hämmare eller interleukin-17-hämmare (IL-17-hämmare), 30,2 % hade intolerans, 12,9 % hade tidigare exponering men ingen utebliven effekt med två bDMARD. Vid baslinjen hade patienterna symtom på ankyloserande spondylit i genomsnitt i 12,8 år och ungefär 31 % av patienterna använde samtidigt en csDMARD. Patienterna fick upadacitinib 15 mg en gång dagligen eller placebo. Vid vecka 14 bytte alla patienter som var randomiserade till placebo till upadacitinib 15 mg en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var andelen patienter som uppnådde svar enligt Assessment of SpondyloArthritis international Society 40 (ASAS40) vid vecka 14.

Klinisk respons

I både studierna uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med upadacitinib 15 mg ett ASAS40-svar jämfört med placebo vid vecka 14 (Tabell 11). En numerisk skillnad mellan behandlingsgrupperna observerades från vecka 2 i SELECT-AXIS 1 och vecka 4 i SELECT-AXIS 2 (AS) för ASAS40.

Behandling med upadacitinib 15 mg resulterade i förbättringar av de individuella ASAS-komponenter (patientens allmänna bedömning av sjukdomens aktivitet, totalbedömning av ryggsmärta, inflammation och funktion) och andra mått på sjukdomsaktivitet inklusive hsCRP vid vecka 14 jämfört med placebo.

Effekten av upadacitinib 15 mg påvisades oberoende av utvärderade subgrupper inklusive kön, BMI vid baslinjen, symtomduration för AS, hsCRP vid baslinjen och tidigare användning av bDMARD.

Tabell 11 Klinisk respons

Studie	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naiva		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % av patienter (95 % KI)^{a,b}				
Vecka 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)
Skillnad mot placebo (95 % KI)	26,1 (12,6, 39,5) ^c		26,4 (17,9, 34,9) ^c	
ASAS20, % av patienter (95 % KI)^a				
Vecka 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 Partiell Remission, % av patienter (95 % KI)				
Vecka 14	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^c	4,3 (1,6, 7,1)	17,5 (12,4, 22,7) ^c
BASDAI 50, % av patienter (95 % KI)				
Vecka 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
Förändring från baslinjen i ASDAS-CRP (95 % KI)				
Vecka 14	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^c	-0,49 (-0,62, -0,37)	-1,52 (-1,64, -1,39) ^c
ASDAS Inaktiv Sjukdom, % av patienter (95 % KI)				
Vecka 14	0	16,1 (8,7, 23,6) ^c	1,9 (0,1, 3,8)	12,8 (8,3, 17,3) ^c
ASDAS Låg Sjukdomsaktivitet, % av patienter (95 % KI)				
Vecka 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 Uttalad Förbättring, % av patienter (95 % KI)				
Vecka 14	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^c	4,8 (1,9, 7,7)	30,3 (24,1, 36,5) ^c
^a ASAS20 (ASAS40)-respons definieras som ≥ 20 % (≥ 40 %) förbättring och en absolut förbättring från baslinjen på ≥ 1 (≥ 2) enhet(er) (intervall 0 till 10) i ≥ 3 av 4 domäner (Patientens Helhet, Total Ryggsmärta, Funktion och Inflammation) och ingen försämring i den potentiellt återstående domänen (definierad som försämring ≥ 20 % och ≥ 1 enhet för ASAS20 eller definierad som försämring på > 0 enheter för ASAS40).				
^b primärt effektmått				
^c justerat för multiplicitet $p \leq 0,001$ upadacitinib jämfört med placebo				
^d justerat för multiplicitet $p \leq 0,01$ upadacitinib jämfört med placebo				

^e jämförelse ej justerad för multiplicitet

^f post hoc-analys för SELECT-AXIS 1, ej justerad för multiplicitet

För binära effektmått är resultaten för vecka 14 baserade på analys av de som räknades som "non-responders" (SELECT-AXIS 1) och på analys av de som räknades som "non-responders" tillsammans med multipel imputering (SELECT-AXIS 2 [AS]). För kontinuerliga effektmått är resultaten för vecka 14 baserade på genomsnittliga förändringar från baslinjen enligt minsta kvadrat-metoden med användning av blandade modeller för analys av upprepade mätningar.

I SELECT-AXIS 1 bibehölls effekten i 2 år enligt bedömningen av effektmått som anges i tabell 11.

Respons avseende fysisk funktion och hälsorelaterat resultat

I båda studierna visade patienter behandlade med upadacitinib 15 mg en signifikant förbättring av fysisk funktion jämfört med placebo bedömt enligt förändring från baslinjen av Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) vid vecka 14. I SELECT-AXIS 1 bibehölls förbättringen av BASFI i 2 år.

I SELECT-AXIS 2 (AS) visade patienter behandlade med upadacitinib 15 mg signifikanta förbättringar av total ryggsmärta och nattlig ryggsmärta jämfört med placebo vid vecka 14.

I SELECT-AXIS 2 (AS) visade patienter behandlade med upadacitinib 15 mg signifikanta förbättringar av hälsorelaterad livskvalitet och det allmänna hälsotillståndet enligt ASQoL respektive ASAS hälsoindex, jämfört med placebo vid vecka 14.

Entesit

I SELECT-AXIS 2 (AS) visade patienter med befintlig entesit (n = 310) behandlade med upadacitinib 15 mg en signifikant förbättring av entesit jämfört med placebo enligt förändring från baslinjen av Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASSES) vid vecka 14.

Rörlighet i ryggraden

I SELECT-AXIS 2 (AS) visade patienter behandlade med upadacitinib 15 mg en signifikant förbättring av rörligheten i ryggraden jämfört med placebo enligt förändring från baslinjen av Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) vid vecka 14.

Objektivt mått på inflammation

Tecken på inflammation bedömdes med MRT och uttrycktes som en förändring från baslinjen i SPARCC-värdet för ryggraden. Vid vecka 14 observerades i båda studierna signifikant förbättring av tecken på inflammation i ryggraden hos patienter behandlade med upadacitinib 15 mg jämfört med placebo. I SELECT-AXIS 1 bibehölls förbättring av inflammation som bedömdes med MRT i 2 år.

Atopisk dermatit

Effekt och säkerhet av upadacitinib 15 mg och 30 mg en gång dagligen bedömdes i tre randomiserade, dubbelblinda fas 3-multicenterstudier (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 och AD UP) med totalt 2 584 patienter (12 år och äldre). Upadacitinib utvärderades hos 344 ungdomar och 2 240 vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit (AD) med otillräckligt behandlingssvar på topikala läkemedel. Vid baslinjen krävdes följande: en Investigator's Global Assessment-poäng (vIGA-AD) ≥ 3 i den totala bedömningen av AD (erytem, induration/papulation och varbildning/skorpbildning) i en ökande svårighetsgrad från 0 till 4, en Eczema Area and Severity Index-poäng (EASI) ≥ 16 (kompositpoäng för bedömning av omfattning och svårighetsgrad av erytem, ödem/papulation, rivmärken och lichenifiering över 4 olika kroppsställen), en minsta engagerad hudyta (BSA) på ≥ 10 % och en veckovis genomsnittlig Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) ≥ 4 .

I alla tre studierna fick patienterna upadacitinib en gång dagligen i dosen 15 mg, 30 mg eller matchande placebo i 16 veckor. I AD UP-studien fick patienterna även topikala kortikosteroider (TCS) samtidigt. När den dubbelblinda perioden hade avslutats, fortsatte de patienter som ursprungligen randomiserades till upadacitinib, att få samma dos fram till vecka 260. Patienterna i placebogrupperna randomiserades på nytt i förhållandet 1:1 till att få 15 mg eller 30 mg upadacitinib fram till vecka 260.

Patientkaraktäristika vid baslinjen

I monoterapistudierna (MEASURE UP 1 och 2) hade 50,0 % av patienterna en vIGA-AD-poäng på 3 (måttlig) vid baslinjen och 50,0 % av patienterna hade en vIGA-AD-poäng på 4 (svår) vid baslinjen. Den genomsnittliga EASI-poängen var 29,3 vid baslinjen och den genomsnittliga Worst Pruritus NRS per vecka var 7,3 vid baslinjen. I studien med samtidig TCS (AD UP) hade 47,1 % av patienterna en vIGA-AD-poäng på 3 (måttlig) vid baslinjen och 52,9 % av patienterna hade en vIGA-AD-poäng på 4 (svår) vid baslinjen. Den genomsnittliga EASI-poängen var 29,7 vid baslinjen och den genomsnittliga Worst Pruritus NRS per vecka var 7,2.

Klinisk respons

Monoterapistudier (MEASURE UP 1 och MEASURE UP 2) och studie med samtidig TCS (AD UP)

En signifikant större andel av patienterna som behandlades med 15 mg eller 30 mg upadacitinib uppnådde vIGA-AD 0 eller 1, EASI 75 eller en förbättring med ≥ 4 poäng på Worst Pruritus NRS jämfört med placebo vid vecka 16. Snabb förbättring av skin clearance och klåda uppnåddes också (se tabell 12).

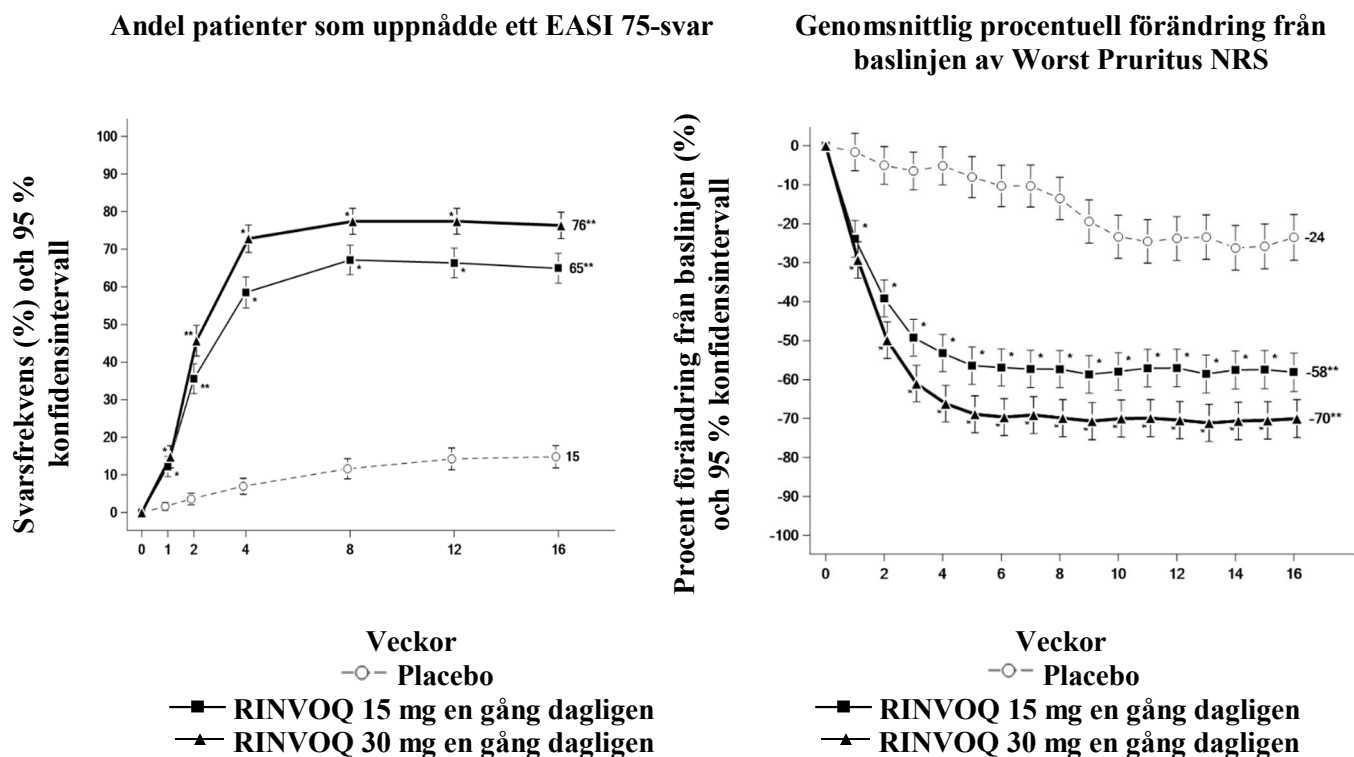
Figur 1 visar andelen av patienterna som uppnådde ett EASI 75-svar respektive den genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen av Worst Pruritus NRS fram till vecka 16 för MEASURE UP 1 och 2.

Tabell 12 Effektergebnat för upadacitinib

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Antal randomiserade patienter	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Effektmått – vecka 16, % responders (95 % KI)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (primärt effektmått)	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 (primärt effektmått)	16 (12,21)	70 ^d (64,75)	80 ^d (75,84)	13 (9,17)	60 ^d (54,66)	73 ^d (68,78)	26 (21,31)	65 ^d (59,70)	77 ^d (72,82)
EASI 90 ^a	8 (5,11)	53 ^d (47,59)	66 ^d (60,71)	5 (3,8)	42 ^d (37,48)	58 ^d (53,64)	13 (9,17)	43 ^d (37,48)	63 ^d (58,69)
EASI 100 ^a	2 (0,3)	17 ^d (12,21)	27 ^d (22,32)	1 (0,2)	14 ^d (10,18)	19 ^d (14,23)	1 (0,3)	12 ^e (8,16)	23 ^d (18,27)

Worst Pruritus NRS ^c (≥ 4-poängsförbättring)	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)
Effektmått – respons i tidigt skede, % responders (95 % KI)									
EASI 75 ^a (Vecka 2)	4 (1,6)	38 ^d (32,44)	47 ^d (42,53)	4 (1,6)	33 ^d (27,39)	44 ^d (38,50)	7 (4,10)	31 ^d (26,36)	44 ^d (38,50)
Worst Pruritus NRS (≥ 4-poängsförbättring vid vecka 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)
Förkortningar: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo Patienter som fick rescue-läkemedel eller som saknade data räknades som "non-responders". Antalet och andelen patienter som räknades som non-responders för EASI 75 och vIGA-AD 0/1 vid vecka 16 på grund av användning av rescue-behandling i placebo, upadacitinib 15 mg respektive upadacitinib 30 mg grupperna, var 132 (47,0 %), 31 (11,0 %), 16 (5,6 %) i MEASURE UP 1, 119 (42,8 %), 24 (8,7 %), 16 (5,7 %) i MEASURE UP 2, och 78 (25,7 %), 15 (5,0 %), 14 (4,7 %) i AD UP. ^a baserat på antalet randomiserade patienter ^b responder definierades som en patient med vIGA-AD 0 eller 1 ("utläkt" eller "nästan utläkt") med en minskning av ≥ 2 punkter på en 0–4-ordinalskala ^c resultat uppvisade i en subgrupp av patienter som lämpade sig för bedömning (patienter med Worst Pruritus NRS ≥ 4 vid baslinjen) ^d statistiskt signifikant jämfört med placebo med p < 0,001 ^e p < 0,001 jämfört med placebo utan justering för multiplicitet ^f statistiskt signifikanta förbättringar jämfört med placebo iaktogs redan 1 dag efter behandlingsstart med upadacitinib 30 mg och 2 dagar efter behandlingsstart med upadacitinib 15 mg i MEASURE UP 1 och 2									

Figur 1 Andel patienter som uppnådde ett EASI 75-svar och genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen av Worst Pruritus NRS i MEASURE UP 1 och MEASURE UP 2



*: $p < 0,001$ jämfört med placebo utan justering för multiplicitet

** : statistiskt signifikant jämfört med placebo med $p < 0,001$

Behandlingseffekten i subgrupperna (vikt, ålder, kön, ras och tidigare systemisk behandling med immunsuppressiva läkemedel) överensstämde med resultaten i den totala studiepopulationen.

Resultaten vid vecka 16 bibehölls till vecka 52 hos patienterna som behandlades med 15 mg eller 30 mg upadacitinib.

Livskvalitet/patientrapporterade utfall

Tabell 13 Patientrapporterade utfall med upadacitinib vid vecka 16

Studie	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Behandlingsgrupp						
Antal randomiserade patienter	281	281	285	278	276	282
% responders (95 % KI)						
ADerm-SS – hudsmärta (≥ 4 -punktsförbättring) ^a	15 (10,20)	54 ^e (47,60)	63 ^e (57,69)	13 (9,18)	49 ^e (43,56)	65 ^e (59,71)
ADerm-IS – sömn (≥ 12 -punktsförbättring) ^{a,b}	13 (9,18)	55 ^e (48,62)	66 ^e (60,72)	12 (8,17)	50 ^e (44,57)	62 ^e (56,69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2,7)	30 ^e (25,36)	41 ^e (35,47)	5 (2,7)	24 ^e (19,29)	38 ^e (32,44)
HADS ångest < 8 och HADS depression < 8 ^d	14 (8,20)	46 ^e (37,54)	49 ^e (41,57)	11 (6,17)	46 ^e (38,54)	56 ^e (48,64)
Förkortningar: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale Patienter med rescue-läkemedel eller som saknade data räknades som "non-responders". De angivna tröskelvärdena motsvarar den minimala kliniskt viktiga skillnaden (MCID) och användes för att bestämma behandlingssvar. ^a resultat uppvisade i en subgrupp av patienter som lämpade sig för bedömning (patienter med en bedömningspoäng > MCID vid baslinjen). ^b ADerm-IS – sömn bedömer svårighet att somna, sömnpåverkan och uppvaknande på natten pga. AD. ^c resultat uppvisade i en subgrupp av patienter som lämpade sig för bedömning (patienter med DLQI > 1 vid baslinjen). ^d resultat uppvisade i en subgrupp av patienter som lämpade sig för bedömning (patienter med HADS ångest ≥ 8 eller HADS depression ≥ 8 vid baslinjen) ^e statistiskt signifikant jämfört med placebo med $p < 0,001$						

Ulcerös kolit

Effekt och säkerhet av upadacitinib utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-multicenterstudier: två identiska induktionsstudier, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) och UC-2 (U-ACCOMPLISH), och en underhållsstudie UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

Sjukdomsaktivitet baserades på den anpassade Mayo-poängskalan (aMS, Mayo-poängsystemet exklusive läkarens allmänna bedömning (Physicians Global Assessment)), med poäng från 0 till 9 och tre delpoängskalor som var och en poängsattes med 0 (normalt) till 3 (högsta svårighetsgrad): delpoäng för antalet avföringar (SFS, stool frequency subscore), delpoäng för rektal blödning (RBS, rectal bleeding subscore) och delpoäng för endoskopisk bild som granskats centralt (ES, centrally-reviewed endoscopy subscore).

Induktionsstudier (UC-1 och UC-2)

I UC-1 och UC-2 randomiserades 988 patienter (473 respektive 515 patienter) i förhållandet 2:1 till att få behandling med upadacitinib 45 mg en gång dagligen eller placebo under 8 veckor och inkluderades i effektanalysen. Samtliga patienter hade måttlig till svår aktiv ulcerös kolit definierat som aMS 5 till 9 med ES på 2 eller 3 och uppvisade tidigare behandlingssvikt inklusive otillräckligt behandlingssvar, förlorat behandlingssvar eller intolerans mot konventionell behandling och/eller biologiska läkemedel. Tidigare behandlingssvikt för minst en biologisk behandling (tidigare behandlingssvikt med biologiska läkemedel) observerades hos 52 % (246/473) respektive 51 % (262/515) av patienterna. Tidigare behandlingssvikt med konventionell behandling men inte biologisk behandling (utan tidigare behandlingssvikt med biologiska läkemedel) observerades hos 48 % (227/473) respektive 49 % (253/515) av patienterna.

Vid baslinjen i UC-1 och UC-2 fick 39 % och 37 % av patienterna kortikosteroider, 1,1 % och 0,6 % av patienterna fick metotrexat samt 68 % och 69 % av patienterna fick aminosalicylater. Samtidig användning av tiopurin var inte tillåten under studierna. Patienternas sjukdomsaktivitet var måttlig (aMS ≥ 5 , ≤ 7) hos 61 % och 60 % av patienterna och svår (aMS > 7) hos 39 % och 40 % av patienterna.

Det primära effektmåttet var klinisk remission enligt aMS vid vecka 8. Tabell 14 visar det primära effektmåttet och de viktigaste sekundära effektmåtten inklusive klinisk respons, slemhinneläkning, histologisk-endoskopisk slemhinneläkning och djup slemhinneläkning.

Tabell 14 Andel patienter som uppnådde primära och sekundära effektmått vid vecka 8 i induktionsstudierna UC-1 och UC-2

Effektmått	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N = 154	UPA 45 mg N = 319	Behandlings- skillnad (95 % KI)	PBO N = 174	UPA 45 mg N = 341	Behandlings- skillnad (95 % KI)
Klinisk remission^a	4,8 %	26,1 %	21,6 %* (15,8; 27,4)	4,1 %	33,5 %	29,0 %* (23,2; 34,7)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	0,4 %	17,9 %	17,5 %	2,4 %	29,6 %	27,1 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	9,2 %	35,2 %	26,0 %	5,9 %	37,5 %	31,6 %
Klinisk respons^b	27,3 %	72,6 %	46,3 %* (38,4; 54,2)	25,4 %	74,5 %	49,4 %* (41,7; 57,1)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	12,8 %	64,4 %	51,6 %	19,3 %	69,4 %	50,1 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	42,1 %	81,8 %	39,7 %	31,8 %	79,8 %	48,0 %
Slemhinneläkning^c	7,4 %	36,3 %	29,3 %* (22,6; 35,9)	8,3 %	44,0 %	35,1 %* (28,6; 41,6)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	1,7 %	27,0 %	25,3 %	4,8 %	37,1 %	32,3 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	13,2 %	46,8 %	33,6 %	12,0 %	51,2 %	39,2 %

Histologisk-endoskopisk slemhinneläkning^d	6,6 %	30,1 %	23,7 %* (17,5; 30,0)	5,9 %	36,7 %	30,1 %* (24,1; 36,2)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	1,4 %	22,7 %	21,3 %	4,6 %	30,7 %	26,1 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	11,8 %	38,2 %	26,4 %	7,2 %	42,9 %	35,7 %
Djup slemhinneläkning^e	1,3 %	10,7 %	9,7 %* (5,7; 13,7)	1,7 %	13,5 %	11,3 %* (7,2; 15,3)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	0	6,5 %	6,5 %	1,1 %	9,2 %	8,1 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	2,6 %	15,4 %	12,8 %	2,4 %	17,9 %	15,5 %

Förkortningar: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS = anpassad Mayo-poängskalan, baserat på Mayo-poängsystemet (exklusive läkarens allmänna bedömning (Physicians Global Assessment)), med poäng från 0 till 9 och tre delpoängskalor som var och en poängsattes med 0 (normalt) till 3 (högsta svårighetsgrad): delpoäng för antalet avföringar (SFS, stool frequency subscore), delpoäng för rektal blödning (RBS, rectal bleeding subscore) och delpoäng för endoskopisk bild som granskats centralt (ES, centrally-reviewed endoscopy subscore).

⁺Antalet patienter med ”Tidigare biologisk behandlingssvikt” i UC-1 och UC-2 är 78 respektive 89 i placebogrupperna och 168 respektive 173 i gruppen som fick upadacitinib 45 mg; antalet patienter ”Utan tidigare biologisk behandlingssvikt” i UC-1 och UC-2 är 76 respektive 85 i placebogrupperna och 151 respektive 168 i gruppen som fick upadacitinib 45 mg.

* p < 0,001, justerad behandlingsskillnad (95 % KI)

^a Enligt aMS: SFS ≤ 1 och inte över baslinjen, RBS = 0, ES ≤ 1 utan skörhet

^b Enligt aMS: minskning ≥ 2 poäng och ≥ 30 % från baslinjen och en minskning i RBS ≥ 1 från baslinjen eller en absolut RBS ≤ 1.

^c ES ≤ 1 utan skörhet

^d ES ≤ 1 utan skörhet och Geboes-poäng ≤ 3,1 (vilket tyder på neutrofil infiltration i < 5 % av kryptorna, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad.)

^e ES = 0, Geboes-poäng < 2 (vilket tyder på att inga neutrofiler finns i kryptor eller lamina propria och ingen ökning av eosinofiler, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad).

Sjukdomsaktivitet och symtom

Den partiella anpassade Mayo-poängskalan (paMS) innefattar SFS och RBS. Symtomatisk respons per paMS definieras som en minskning ≥ 1 poäng och ≥ 30 % från baslinjen och en minskning av RBS ≥ 1 eller en absolut RBS ≤ 1. Statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo per paMS sågs så tidigt som i vecka 2 (UC-1: 60,1 % jämfört med 27,3 % och UC-2: 63,3 % jämfört med 25,9 %).

Förlängd induktion

Totalt 125 patienter i UC-1 och UC-2 som inte uppnådde klinisk respons efter 8 veckors behandling med upadacitinib 45 mg en gång dagligen deltog i en 8 veckor lång öppen förlängd induktionsperiod. Efter ytterligare 8 veckors behandling (totalt 16 veckor) med upadacitinib 45 mg en gång dagligen uppnådde 48,3 % av patienterna klinisk respons enligt aMS. Bland patienter med behandlingssvar efter 16 veckors behandling med upadacitinib 45 mg en gång dagligen bibehöll 35,7 % och 66,7 % av patienterna klinisk respons enligt aMS, och 19,0 % och 33,3 % av patienterna som fick underhållsbehandling med upadacitinib 15 mg respektive 30 mg en gång dagligen uppnådde klinisk remission enligt aMS vid vecka 52.

Underhållsstudie (UC-3)

I effektanalysen för UC-3 utvärderades hos 451 patienter som uppnådde klinisk respons enligt aMS med 8 veckors induktionsbehandling med upadacitinib 45 mg en gång dagligen. Patienterna randomiserades till att få upadacitinib 15 mg, 30 mg eller placebo en gång dagligen i upp till 52 veckor.

Det primära effektmåttet var klinisk remission enligt aMS vid vecka 52. Tabell 15 visar de viktigaste sekundära effektmåtten, inklusive bibehållen klinisk remission, klinisk remission utan kortikosteroider, slemhinne­läkning, histologisk-endoskopisk slemhinne­läkning och djup slemhinne­läkning.

Tabell 15 Andel patienter som uppnådde primära och sekundära effektmått vid vecka 52 i underhållsstudien UC-3

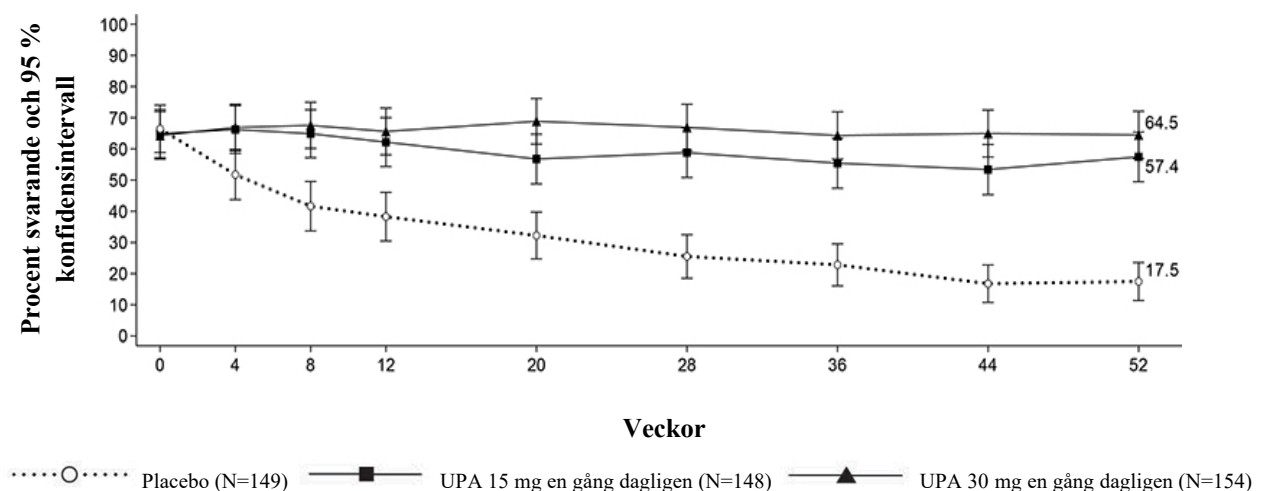
	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Behandlingsk illnad 15 mg vs PBO (95 % KI)	Behandlingsk illnad 30 mg vs PBO (95 % KI)
Klinisk remission^a	12,1 %	42,3 %	51,7 %	30,7 %* (21,7; 39,8)	39,0 %* (29,7; 48,2)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	7,5 %	40,5 %	49,1 %	33,0 %	41,6 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	17,6 %	43,9 %	54,0 %	26,3 %	36,3 %
Bibehållen klinisk remission^b	N = 54 22,2 %	N = 47 59,2 %	N = 58 69,7 %	37,4 %* (20,3; 54,6)	47,0 %* (30,7; 63,3)
Tidigare biologisk behandlingssvikt	N = 22 13,6 %	N = 17 76,5 %	N = 20 73,0 %	62,8 %	59,4 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 68,0 %	21,3 %	39,9 %
Klinisk remission utan kortikosteroider^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)
Tidigare biologisk behandlingssvikt	N = 22 13,6 %	N = 17 70,6 %	N = 20 73,0 %	57,0 %	59,4 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	N = 32 28,1 %	N = 30 49,4 %	N = 38 65,4 %	21,3 %	37,2 %
Slemhinne­läkning^d	14,5 %	48,7 %	61,6 %	34,4 %* (25,1; 43,7)	46,3 %* (36,7; 55,8)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	7,8 %	43,3 %	56,1 %	35,5 %	48,3 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	22,5 %	53,6 %	66,6 %	31,1 %	44,1 %
Histologisk-endoskopisk slemhinne­läkning^e	11,9 %	35,0 %	49,8 %	23,8 %* (14,8; 32,8)	37,3 %* (27,8; 46,8)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	5,2 %	32,9 %	47,6 %	27,7 %	42,4 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	20,0 %	36,9 %	51,8 %	16,9 %	31,8 %
Djup slemhinne­läkning^f	4,7 %	17,6 %	19,0 %	13,0 %* (6,0; 20,0)	13,6 %* (6,6; 20,6)
Tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	2,5 %	17,2 %	16,1 %	14,7 %	13,6 %
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt ⁺	7,5 %	18,0 %	21,6 %	10,6 %	14,2 %

	PBO N = 149	UPA 15 mg N = 148	UPA 30 mg N = 154	Behandlingsk illnad 15 mg vs PBO (95 % KI)	Behandlingsk illnad 30 mg vs PBO (95 % KI)
<p>Förkortningar: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS = anpassad Mayo-poängskalan, baserat på Mayo-poängsystemet (exklusive läkarens allmänna bedömning (Physicians Global Assessment), med poäng från 0 till 9 och tre delpoängskalor som var och en poängsattes med 0 (normalt) till 3 (högsta svårighetsgrad): delpoäng för antalet avföringar (SFS, stool frequency subscore), delpoäng för rektal blödning (RBS, rectal bleeding subscore) och delpoäng för endoskopisk bild som granskats centralt (ES, centrally-reviewed endoscopy subscore).</p> <p>[†]Antal patienter med ”Tidigare biologisk behandlingssvikt” är 81 i gruppen som fick placebo, 71 respektive 73 i grupperna som fick upadacitinib 15 mg och 30 mg. Antal patienter med ”Utan tidigare biologisk behandlingssvikt” är 68 i gruppen som fick placebo, och 77 respektive 81 i grupperna som fick upadacitinib 15 mg och 30 mg.</p> <p>* p < 0,001, justerad behandlingsskillnad (95 % KI)</p> <p>^a Enligt aMS: SFS ≤ 1 och inte över baslinjen, RBS = 0, ES ≤ 1 utan skörhet</p> <p>^b Klinisk remission enligt aMS vid vecka 52 bland patienter som uppnådde klinisk remission i slutet av induktionsbehandlingen.</p> <p>^c Klinisk remission enligt aMS vid vecka 52 och utan kortikosteroider under ≥ 90 dagar omedelbart före vecka 52 bland patienter som uppnådde klinisk remission i slutet av induktionsbehandlingen.</p> <p>^d ES ≤ 1 utan skörhet</p> <p>^e ES ≤ 1 utan skörhet och Geboes-poäng ≤ 3,1 (vilket tyder på neutrofil infiltration i < 5 % av kryptorna, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad).</p> <p>^f ES = 0, Geboes-poäng < 2 (vilket tyder på att inga neutrofiler finns i kryptor eller lamina propria och ingen ökning av eosinofiler, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad).</p>					

Sjukdomssymtom

Symtomatisk remission enligt paMS, definierat som SFS ≤ 1 och RBS = 0, uppnåddes över tid till och med vecka 52 av fler patienter behandlade med upadacitinib 15 mg och 30 mg en gång dagligen jämfört med placebo (figur 2).

Figur 2 Andel patienter med symtomatisk remission enligt partiell anpassad Mayo-poäng över tid i underhållsstudien UC-3



Endoskopisk bedömning

Endoskopisk remission (normalisering av endoskopiskt utseende av slemhinnan) definierades som ES 0. Vid vecka 8 uppnådde en signifikant högre andel av patienterna behandlade med upadacitinib 45 mg en gång dagligen endoskopisk remission jämfört med dem som fick placebo (UC-1: 13,7 % jämfört med 1,3 %, UC-2: 18,2 % jämfört med 1,7 %). I UC-3 uppnådde en signifikant större andel av patienterna som fick upadacitinib 15 mg 30 mg en gång dagligen endoskopisk remission vid vecka 52 jämfört med dem som fick placebo (24,2 % och 25,9 % jämfört med 5,6 %). Bibehållen slemhinne-läkning vid vecka 52 (ES \leq 1 utan skörhet) observerades i en signifikant större andel av patienterna som fick upadacitinib 15 mg och 30 mg en gång dagligen jämfört med dem som fick placebo (61,6 % och 69,5 % jämfört med 19,2 %) bland patienter som uppvisade slemhinne-läkning i slutet av induktionen.

Livskvalitet

Patienter som fick upadacitinib uppvisade signifikant högre och kliniskt betydelsefull förbättring i hälsorelaterad livskvalitet jämfört med placebo mätt med totalpoängen från Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Förbättringar sågs för alla 4 domäner: systemiska symtom (inklusive trötthet), social funktion, emotionell funktion och tarmsymtom (inklusive buksmärta och plötsliga tarmträngningar). Förändringar i total IBDQ-poäng vid vecka 8 från baslinjen med upadacitinib 45 mg en gång dagligen jämfört med placebo var 55,3 och 21,7 i UC-1 respektive 52,2 och 21,1 i UC-2. Förändringar i total IBDQ-poäng vid vecka 52 från baslinjen var 49,2 respektive 58,9 hos patienter som fick upadacitinib 15 mg och 30 mg en gång dagligen och 17,9 för patienter som fick placebo.

Crohns sjukdom

Effekt och säkerhet för upadacitinib utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-multicenterstudier: två induktionsstudier, CD-1 (U-EXCEED) och CD-2 (U-EXCEL), följt av en underhållsstudie på 52 veckor och en långsiktig förlängningsstudie, CD-3 (U-ENDURE). De co-primära effektmåtten vara klinisk remission och endoskopiskt svar vid vecka 12 för CD-1 och CD-2 och vid vecka 52 för CD-3.

Rekryterade patienter var 18 till 75 år med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (CD), definierat som en genomsnittlig daglig mycket mjuk eller flytande avföringsfrekvens (SF, stool frequency) \geq 4 och/eller genomsnittlig poäng för daglig buksmärta (APS, abdominal pain score) \geq 2, och en centralt granskad enkel endoskopisk poäng för CD (SES-CD, Simple Endoscopic Score for CD) på \geq 6 eller \geq 4 för isolerad tunntarmssjukdom, exklusive förträngningskomponenten. Patienter med symtomatiska tarmstrikturer exkluderades från CD-studier.

Induktionsstudier (CD-1 och CD-2)

I CD-1 och CD-2 randomiserades 1 021 patienter (495 respektive 526 patienter) i förhållandet 2:1 till att få upadacitinib 45 mg en gång dagligen eller placebo i 12 veckor.

I CD-1 hade samtliga patienter otillräckligt behandlingssvar eller var intoleranta mot behandling med en eller flera biologiska behandlingar (tidigare behandlingssvikt mot biologiska läkemedel). Av dessa patienter hade 61 % (301/495) otillräckligt behandlingssvar eller var intolerant mot två eller flera biologiska behandlingar.

I CD-2 hade 45 % (239/526) av patienterna otillräckligt behandlingssvar eller var intoleranta mot en eller flera biologiska behandlingar (tidigare behandlingssvikt mot biologiska läkemedel) och 55 % (287/526) hade ett otillräckligt behandlingssvar eller var intoleranta mot behandling med konventionella behandlingar men inte mot biologisk behandling (utan tidigare behandlingssvikt med biologiska läkemedel).

Vid baslinjen i CD-1 och CD-2 fick 34 % och 36 % av patienterna kortikosteroider, 7 % och 3 % av patienterna fick immunmodulatorer och 15 % och 25 % av patienterna fick aminosalicylater.

I båda studier påbörjade patienter som fick kortikosteroider vid baslinjen en nedtrappningsregim med början vid vecka 4.

Båda studierna inkluderade en förlängd behandlingsperiod på 12 veckor med upadacitinib 30 mg en gång dagligen hos patienter som fick upadacitinib 45 mg en gång dagligen och inte uppnådde kliniskt svar enligt SF/APS (≥ 30 % minskning av daglig mycket mjuk eller flytande SF och/eller ≥ 30 % minskning av genomsnittlig daglig APS och ingen av dem större än vid baslinjen) vid vecka 12.

Klinisk sjukdomsaktivitet och symtom

I CD-1 och CD-2 uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med upadacitinib 45 mg det co-primära effektmåttet för klinisk remission vid vecka 12 jämfört med placebo (tabell 16). Tid till effekt var snabb och uppnåddes så tidigt som vecka 2 (tabell 16).

I båda studierna upplevde patienter som fick upadacitinib 45 mg signifikant större förbättring från baslinjen avseende trötthet uppmätt med FACIT-F-score vid vecka 12 jämfört med placebo.

Endoskopisk bedömning

I CD-1 och CD-2 uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med upadacitinib 45 mg det co-primära effektmåttet för endoskopiskt svar vid vecka 12 jämfört med placebo (tabell 16). I CD-1 och CD-2 uppnådde en större andel av patienterna som behandlades med upadacitinib 45 mg (14 % respektive 19 %) SES-CD 0-2 jämfört med placebo (0 % respektive 5 %).

Tabell 16 Andel patienter som uppnådde primära och ytterligare effektmått i induktionsstudierna CD-1 och CD-2

Studie	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Behandlings- skillnad (95 % KI)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Behandlings- skillnad (95 % KI)
Co-primärt effektmått vid vecka 12						
Klinisk remission^a	14 %	40 %	26 % (19, 33)*	22 %	51 %	29 % (21, 36)*
Tidigare biologisk behandlingssvikt				n = 78 14 %	n = 161 47 %	33 % (22, 44)
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt				n = 98 29 %	n = 189 54 %	26 % (14, 37)
Endoskopiskt svar^b	4 %	35 %	31 % (25, 37)*	13 %	46 %	33 % (26, 40)*
Tidigare biologisk behandlingssvikt				n = 78 9 %	n = 161 38 %	29 % (19, 39)
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt				n = 98 16 %	n = 189 52 %	36 % (25, 46)
Ytterligare effektmått vid vecka 12						
Klinisk remission enligt CDAI^c	21 %	39 %	18 % (10, 26)*	29 %	49 %	21 % (13, 29)*

Kliniskt svar (CR-100)^d	27 %	51 %	23 % (14, 31)*	37 %	57 %	20 % (11, 28)*
Klinisk remission utan kortikosteroider^{a,e}	n = 60 7 %	n = 108 37 %	30 % (19, 41)*	n = 64 13 %	n = 126 44 %	33 % (22, 44)*
Endoskopisk remission^f	2 %	19 %	17 % (12, 22)*	7 %	29 %	22 % (16, 28)*
Slemhinneläkning^g	n = 171 0 %	N = 322 17 %	17 % (13, 21)***	n = 174 5 %	n = 349 25 %	20 % (14, 25)***
Tidiga effektmått						
Klinisk remission vid vecka 4^a	9 %	32 %	23 % (17, 30)*	15 %	36 %	21 % (14, 28)*
CR-100 vid vecka 2^d	12 %	33 %	21 % (14, 28)*	20 %	32 %	12 % (4, 19)**
<p>Förkortningar: PBO = placebo, UPA = upadacitinib * p < 0,001, justerad behandlingsskillnad (95 % KI) ** p < 0,01, justerad behandlingsskillnad (95 % KI) *** nominellt p < 0,001 UPA jämfört med PBO, justerad behandlingsskillnad (95 % KI) ^a Genomsnittlig daglig SF ≤ 2,8 och APS ≤ 1,0 och ingen av dem större än vid baslinjen ^b Minskning av SES-CD > 50 % från baslinjen i induktionsstudien (eller för patienter med en SES-CD på 4 vid baslinjen i induktionsstudien, minst 2 poängs minskning från baslinjen i induktionsstudien) ^c CDAI < 150 ^d Minskning på minst 100 poäng av CDAI från baslinjen ^e Utsättning av steroid och uppnådd klinisk remission bland patienter som stod på steroid vid baslinjen ^f SES-CD ≤ 4 och minst 2 poängs minskning jämfört med baslinjen och inga delpoäng > 1 i någon individuell variabel ^g SES-CD delpoäng på 0 för ulcererad yta hos patienter med SES-CD delpoäng ≥ 1 för ulcererad yta vid baslinjen</p>						

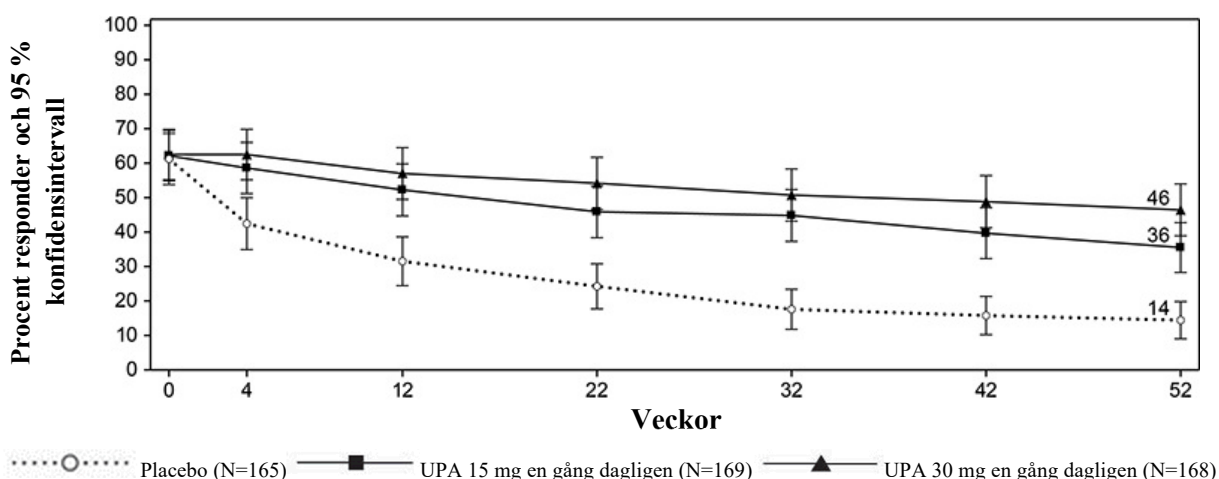
Underhållstudie (CD-3)

I effektanalysen för CD-3 utvärderades 502 patienter som uppnådde kliniskt svar enligt SF/APS med 12 veckors induktionsbehandling med upadacitinib 45 mg en gång dagligen. Patienterna randomiserades på nytt till att få en underhållsregim med antingen upadacitinib 15 mg eller 30 mg en gång dagligen eller placebo under 52 veckor.

Klinisk sjukdomsaktivitet och symtom

En signifikant större andel av patienterna behandlade med upadacitinib 15 mg och 30 mg uppnådde det co-primära effektmåttet för klinisk remission vid vecka 52 jämfört med placebo (figur 3, tabell 17).

Figur 3 Andel patienter som uppnådde klinisk remission i underhållsstudie CD-3



Patienter som fick upadacitinib 30 mg upplevde en signifikant större förbättring från baslinjen avseende trötthet uppmätt med FACIT-F-score vid vecka 52 jämfört med placebo.

Tabell 17 Andel patienter som uppnådde primära och ytterligare effektmått vid vecka 52 i underhållsstudie CD-3

Behandlingsgrupp	PBO ⁺ N = 165	UPA 15 mg N = 169	UPA 30 mg N = 168	Behandlingsskillnad 15 mg vs PBO (95 % KI)	Behandlingsskillnad 30 mg vs PBO (95 % KI)
Co-primära effektmått					
Klinisk remission^a	14 %	36 %	46 %	22 % (14, 30)*	32 % (23, 40)*
Tidigare biologisk behandlingssvikt	n = 126 9 %	n = 124 32 %	n = 127 43 %	24 % (14, 33)	34 % (24, 44)
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	n = 39 33 %	n = 45 44 %	n = 41 59 %	12 % (-9, 33)	26 % (5, 47)
Endoskopiskt svar^b	7 %	28 %	40 %	21 % (14, 28)*	34 % (26, 41)*
Tidigare biologisk behandlingssvikt	n = 126 4 %	n = 124 23 %	n = 127 39 %	19 % (11, 27)	35 % (26, 44)
Utan tidigare biologisk behandlingssvikt	n = 39 18 %	n = 45 40 %	n = 41 44 %	22 % (3, 41)	26 % (7, 45)
Ytterligare effektmått					
Klinisk remission enligt CDAI^c	15 %	37 %	48 %	24 % (15, 32)*	33 % (24, 42)*
Kliniskt svar (CR-100)^d	15 %	41 %	51 %	27 % (18, 36)*	36 % (28, 45)*
Klinisk remission utan kortikosteroider^{a,e}	14 %	35 %	45 %	21 % (13, 30)*	30 % (21, 39)*
Bibehållen klinisk remission^{a,f}	n = 101 20 %	n = 105 50 %	n = 105 60 %	32 % (20, 44)*	40 % (28, 52)*
Endoskopisk remission^g	5 %	19 %	29 %	14 % (8, 21)*	24 % (16, 31)*

Stemhinneläkning^h	n = 164 4 %	n = 167 13 %	n = 168 24 %	10 % (4, 16) ^{***}	21 % (14, 27) ^{***}
Djup remission^{a,i}	4 %	14 %	23 %	10 % (4, 16) ^{**}	18 % (11, 25) [*]

Förkortningar: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

⁺ Placebogruppen bestod av patienter som uppnådde kliniskt svar enligt SF/APS med upadacitinib 45 mg vid avslutad induktionsstudie och som randomiserades till att få placebo i början av underhållsbehandlingen

^{*} $p < 0,001$, justerad behandlingsskillnad (95 % KI)

^{**} $p < 0,01$, justerad behandlingsskillnad (95 % KI)

^{***} nominellt $p < 0,001$ UPA jämfört med PBO, justerad behandlingsskillnad (95 % KI)

^a Genomsnittlig daglig SF $\leq 2,8$ och APS $\leq 1,0$ och ingen av dem större än vid baslinjen

^b Minskning av SES-CD > 50 % från baslinjen i induktionsstudien (eller för patienter med SES-CD på 4 vid baslinjen i induktionsstudien, minst 2 poängs minskning från baslinjen i induktionsstudien)

^c CDAI < 150

^d Minskning av CDAI ≥ 100 poäng från baslinjen

^e Utan kortikosteroider under 90 dagar före vecka 52 och uppnådd klinisk remission. Bland undergruppen av patienter som stod på kortikosteroider vid baslinjen i induktionsstudien var 38 % (N = 63) i gruppen som fick upadacitinib 15 mg, 38 % (N = 63) i gruppen som fick upadacitinib 30 mg och 5 % (N = 61) i gruppen som fick placebo utan kortikosteroider under 90 dagar före vecka 52 och i klinisk remission

^f Definierad som uppnådd klinisk remission vid vecka 52 hos patienter som uppnådde klinisk remission när de började i underhållsstudien

^g SES-CD ≤ 4 och minst 2 poängs minskning jämfört med baslinjen och inga delpoäng > 1 i någon individuell variabel

^h SES-CD delpoäng på 0 för ulcererad yta hos patienter med SES-CD delpoäng ≥ 1 för ulcererad yta vid baslinjen

ⁱ Klinisk remission och endoskopisk remission

Patienter utan kliniskt svar enligt SF/APS efter induktionsbehandling med upadacitinib vid vecka 12 i CD-1 och CD-2 (122 patienter) fick upadacitinib 30 mg en gång dagligen i ytterligare 12 veckor. Av dessa patienter uppnådde 53 % kliniskt svar vid vecka 24. Av de patienter som svarade under den förlängda behandlingsperioden och fortsatte att få underhållsbehandling med upadacitinib 30 mg uppnådde 25 % klinisk remission och 22 % uppnådde endoskopiskt svar vid vecka 52.

Endoskopisk bedömning

I CD-3 uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med upadacitinib 15 mg och 30 mg det co-primära effektmåttet för endoskopiskt svar vid vecka 52 jämfört med placebo (tabell 17). I tillägg till de endoskopiska effektmåtten som beskrivs i tabell 17 uppnådde en större andel patienter som behandlades med upadacitinib 15 mg och 30 mg (11 % respektive 21 %) SES-CD 0-2 vid vecka 52 jämfört med placebo (3 %). Endoskopisk remission utan kortikosteroider bland patienter som stod på steroid vid baslinjen uppnåddes hos en större andel patienter som behandlades med upadacitinib 15 mg och 30 mg (17 % respektive 25 %) vecka 52 jämfört med placebo (3 %).

Utläkning av extraintestinala manifestationer

Utläkning av extraintestinala manifestationer observerades hos en större andel patienter som behandlades med upadacitinib 15 mg (25 %) och en signifikant större andel patienter som behandlades med upadacitinib 30 mg (36 %) jämfört med placebo (15 %) vid vecka 52.

Rescue-behandling

I CD-3 var patienter som uppvisade otillräckligt behandlingssvar eller som förlorade behandlingssvar under underhållsbehandling kvalificerade att få rescue-behandling med upadacitinib 30 mg. Av de patienter som randomiserades till gruppen upadacitinib 15 mg och fick rescue-behandling med upadacitinib 30 mg under minst 12 veckor uppnådde 84 % (76/90) kliniskt svar enligt SF/APS och 48 % (43/90) uppnådde klinisk remission 12 veckor efter insättning av rescue-behandling.

Resultat för hälsorelaterad livskvalitet

Patienter som fick upadacitinib uppnådde större förbättring i hälsorelaterad livskvalitet (Health-Related Quality of Life (HRQOL)) jämfört med placebo mätt med totalpoängen från Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Förbättringar sågs för alla 4 domäner: systemiska symtom (inklusive trötthet) och tarmsymtom (inklusive buksmärta och plötsliga tarmträngningar) samt social och emotionell funktion. Förändringar i total IBDQ-poäng vid vecka 12 från baslinjen med upadacitinib 45 mg en gång dagligen jämfört med placebo var 46,0 och 21,6 i CD-1 respektive 46,3 och 24,4 i CD-2. Förändringar i total IBDQ-poäng vid vecka 52 från baslinjen var 59,3 respektive 64,5 hos patienter som fick upadacitinib 15 mg och 30 mg en gång dagligen och 46,4 för patienter som fick placebo.

Pediatrik population

Totalt 344 ungdomar 12–17 år med måttlig till svår atopisk dermatit randomiserades till en av de tre fas 3-studierna och fick antingen 15 mg (N = 114) eller 30 mg (N = 114) upadacitinib eller matchande placebo (N = 116) som monoterapi eller i kombination med topikala kortikosteroider. Effekten var likvärdig mellan ungdomar och vuxna. Säkerhetsprofilen hos ungdomar var generellt lik den hos vuxna, med dosberoende öknings av frekvensen av vissa biverkningar, såsom neutropeni och herpes zoster. Vid båda doserna var frekvensen av neutropeni något högre hos ungdomar jämfört med vuxna. Vid 30 mg-dosen var frekvensen av herpes zoster hos ungdomar jämförbar med den hos vuxna. Säkerhet och effekt av 30 mg-dosen hos ungdomar undersöks fortfarande.

Tabell 18 Effektergebnat för upadacitinib hos ungdomar vid vecka 16

Studie	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Antal randomiserade ungdomar	40	42	36	33	40	39
% responders (95 % KI)						
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0,16)	38 (23,53)	3 (0,8)	42 (26,59)	8 (0,16)	31 (16,45)
EASI 75 ^a	8 (0,17)	71 (58,85)	14 (3,25)	67 (51,83)	30 (16,44)	56 (41,72)
Worst Pruritus NRS ^c (≥ 4-poängsförbättring)	15 (4,27)	45 (30,60)	3 (0,8)	33 (16,50)	13 (2,24)	42 (26,58)

Förkortningar: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo
Patienter med rescue-läkemedel eller som saknade data räknades som "non-responders"
^a baserat på antalet randomiserade patienter
^b responder definierades som en patient med vIGA-AD 0 eller 1 ("utläkt" eller "nästan utläkt") med en minskning av ≥ 2 punkter på en 0–4-ordinalskala.
^c resultat uppvisade i en subgrupp av patienter som lämpade sig för bedömning (patienter med Worst Pruritus NRS ≥ 4 vid baslinjen).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för RINVOQ för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kronisk idiopatisk artrit (inklusive reumatoid artrit, psoriasisartrit, spondylartriter och juvenil idiopatisk artrit), atopisk dermatit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Upadacitinib plasmaexponering är dosproportionell inom det terapeutiska dosintervallet. Steady state-plasmakoncentrationer uppnås inom 4 dagar med minimal ackumulering efter multipla en gång dagligen administreringar.

Absorption

Efter oral administrering av upadacitinib depottablett absorberades upadacitinib med ett medianvärde för T_{max} på 2 till 4 timmar. Samtidig administrering av upadacitinib med en måltid med hög fetthalt hade ingen klinisk relevant effekt på upadacitinib-exponering (ökat AUC med 29 % och C_{max} med 39 % till 60 %). I de kliniska studierna administrerades upadacitinib utan hänsyn till måltider (se avsnitt 4.2). *In vitro* är upadacitinib substrat för effluxtransportörerna P-gp och BCRP.

Distribution

Upadacitinib är bundet till plasmaproteiner till 52 %. Upadacitinib fördelas lika i plasma och blodceller, indikerat av en blod/plasma-kvot på 1,0.

Metabolism

Metabolismen av upadacitinib medieras av CYP3A4 med ett möjligt mindre bidrag av CYP2D6. Den farmakologiska aktiviteten hos upadacitinib tillskrivs modermolekylen. I en studie på människa utförd med radiomärkt läkemedel stod oförändrat upadacitinib för 79 % av den totala radioaktiviteten i plasma, medan huvudmetaboliten (produkt av monooxidering efterföljt av glukoronidering) stod för 13 % av den totala radioaktiviteten i plasma. Inga aktiva metaboliter av upadacitinib har identifierats.

Eliminering

Efter administrering av en dos [^{14}C] upadacitinib med omedelbar frisättning, eliminerades upadacitinib främst som den oförändrade modersubstansen i urin (24 %) och fekalier (38 %). Ungefär 34 % av upadacitinibdosen utsöndrades som metaboliter. Den genomsnittliga halveringstiden för terminal eliminering var mellan 9 till 14 timmar.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Upadacitinib AUC var 18 %, 33 % respektive 44 % högre i patienter med lätt (uppskattad glomerulär filtreringshastighet 60 till 89 ml/min/1,73 m²), måttligt (uppskattad glomerulär filtreringshastighet 30 till 59 ml/min/1,73 m²) och svårt (uppskattad glomerulär filtreringshastighet 15 till 29 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Upadacitinib C_{max} var liknande i

patienter med normal och nedsatt njurfunktion. Lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion har ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för upadacitinib efter 15 mg eller 30 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Milt (Child-Pugh A) och måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion hade ingen klinisk relevant effekt på upadacitinibexponering. Upadacitinib AUC var 28 % respektive 24 % högre hos patienter med milt och måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Upadacitinib C_{max} var oförändrat hos patienter med milt nedsatt leverfunktion och 43 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion. Upadacitinib studerades inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Pediatrik population

Farmakokinetiken för upadacitinib har ännu ej studerats i pediatrika patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, axial spondylartrit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.2).

Upadacitinibs farmakokinetik och steady-state-koncentrationer är likartade för vuxna och ungdomar 12–17 år med atopisk dermatit. Doseringen hos ungdomar 30 kg till < 40 kg bestämdes med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering och simulering.

Farmakokinetiken för upadacitinib hos pediatrika patienter (< 12 år) med atopisk dermatit har inte fastställts.

Andra inneboende faktorer

Ålder, kön, kroppsvikt, ras och etnicitet hade ingen kliniskt relevant effekt på exponering av upadacitinib. Upadacitinibs farmakokinetik överensstämmer mellan patienter med reumatoid artrit, psoriasisartrit, axial spondylartrit, atopisk dermatit, ulcerös kolit och Crohns sjukdom.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa.

Upadacitinib var inte karcinogent i Sprague-Dawleyråttor efter exponering (baserat på AUC) på ungefär 4 och 10 gånger den kliniska dosen på 15 mg, 2 och 5 gånger den kliniska dosen på 30 mg och 1,7 och 4 gånger den kliniska dosen på 45 mg hos hanar respektive honor, baserat på en 2 år lång karcinogenicitetsstudie. Upadacitinib var inte karcinogent i en 26 veckor lång karcinogenicitetsstudie i CByB6F1-Tg(HRAS)²Jic transgena möss.

Upadacitinib var inte mutagen eller gentoxiskt baserat på resultat av *in vitro*- och *in vivo*-tester för genmutationer och kromosomavvikelser.

Upadacitinib hade ingen effekt på fertiliteten i han- eller honråttor vid exponering upp till ungefär 17 och 34 gånger MRHD (maximal rekommenderad human dos) på 45 mg i hanar respektive honor, på AUC-basis i en fertilitets- och tidig embryonal utvecklingsstudie. Dosrelaterade ökning i fetal resorption associerade med förlust av implantatet i denna fertilitetsstudie hos råttor kunde hänföras till utvecklings- och teratogena effekter av upadacitinib. Inga negativa effekter observerades vid exponeringar under klinisk exponering (baserat på AUC). Förlust av implantatet observerades vid exponeringar 9 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD på 45 mg (baserat på AUC).

I djurstudier av embryofetal utveckling var upadacitinib teratogent hos både råttor och kanin. Upadacitinib resulterade i ökning av skelettmissbildningar hos råttor vid 1,6, 0,8 och 0,6 gånger den kliniska exponeringen (AUC-baserad) vid doserna 15, 30 och 45 mg (MRHD). Hos kaniner observerades en ökad

incidens av kardiovaskulära missbildningar vid 15, 7,6 och 6 gånger den kliniska exponeringen vid doserna 15, 30 och 45 mg (AUC-baserad).

Efter administrering av upadacitinib till lakterande råttor var koncentrationerna av upadacitinib i mjölk över tid generellt parallella med de i plasma, med ungefär 30-gånger högre exponering i mjölk i relation till moderns plasma. Ungefär 97 % av upadacitinibrelaterade ämnen i mjölk var modermolekylen, upadacitinib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Mannitol
Vinsyra
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering

Poly(vinylalkohol)
Makrogol
Talk
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172) (endast 15 mg-styrkan)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172) (endast 45 mg-styrkan)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

RINVOQ 15 mg depottabletter

Depottabletter i blister: 2 år
Depottabletter i burk: 3 år

RINVOQ 30 mg depottabletter

Depottabletter i blister: 2 år
Depottabletter i burk: 3 år

RINVOQ 45 mg depottabletter

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalblister eller burken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

RINVOQ 15 mg depottabletter

Polyvinylklorid/polyeten/polyklortrifluoroeten – kalenderblister av aluminium i förpackningar om 28 eller 98 depottabletter, eller multipack om 84 (3 förpackningar med 28) depottabletter.

HDPE-burkar med torkmedel och polypropylenlock i kartong om 30 depottabletter.
Förpackningsstorlekar: 1 burk (30 depottabletter) eller 3 burkar (90 depottabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

RINVOQ 30 mg depottabletter

Polyvinylklorid/polyeten/polyklortrifluoroeten – kalenderblister av aluminium i förpackningar om 28 eller 98 depottabletter.

HDPE-burkar med torkmedel och polypropenlock i kartong om 30 depottabletter.
Förpackningsstorlekar: 1 burk (30 depottabletter) eller 3 burkar (90 depottabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

RINVOQ 45 mg depottabletter

Polyvinylklorid/polyetylen/polyklortrifluoroetylen – kalenderblister av aluminium i förpackningar om 28 depottabletter.

HDPE-burkar med torkmedel och polypropylenlock i kartong om 28 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Och

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NEDERLÄNDERNA

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering av RINVOQ i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och utformning av utbildningsprogrammet, inklusive media för kommunikation, distributionsformer och övriga aspekter av programmet med nationell behörig myndighet.

Syftet med programmet är att öka medvetenheten hos hälso- och sjukvårdspersonal och patienter gällande riskerna för allvarliga och opportunistiska infektioner inklusive TB, herpes zoster, fetal missbildning (graviditetsrisk), MACE, VTE och malignitet samt hur man hanterar dessa risker.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa i varje medlemsland där RINVOQ marknadsförs att all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdare som förväntas förskriva, lämna ut eller använda RINVOQ har tillgång till/är försedda med följande utbildningsmaterial:

Utbildningsmaterialet för läkare ska innehålla:

- Produktresumén
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientkort

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvuddelar:

- Allmän introduktion med viktig information för att underlätta diskussionen med patienten vid förskrivning av upadacitinib. Vägledningen informerar även om vilka steg som kan tas för att minimera patientens risk för viktiga säkerhetsaspekter av upadacitinib.
- Indikations- och doseringsutlåtanden tillhandahålls för att förtydliga vilka personer som upadacitinib kan användas till.
- Användning hos patienter som är 65 år eller äldre.
 - Information som betonar riskerna för dessa patienter och användning av 15 mg-dos
- Uppgifter om att hälso- och sjukvårdspersonal ska informera patienter om vikten av patientkortet.
- *Risk för allvarlig opportunistisk infektion inklusive TB*
 - Information om risken för infektioner vid behandling av upadacitinib
 - Information om ökad risk för allvarliga infektioner hos patienter som är 65 år eller äldre
 - Uppgifter om hur man minskar risken för infektion med specifika kliniska åtgärder (vilka laboratorieparametrar som ska användas för att påbörja upadacitinib, screena för tuberkulos (TB), få patienter vaccinerade enligt lokala riktlinjer och avbryta behandlingen med upadacitinib om en infektion utvecklas)
 - Information om att undvika levande vacciner (t.ex. Zostavax) före och under behandling med upadacitinib
 - Uppgifter för att ge patienter råd om tecken/symtom på infektion att vara medvetna om, så att patienter snabbt kan söka läkarvård.
- *Risk för herpes zoster*
 - Information om risken för herpes zoster under behandling med upadacitinib
 - Uppgifter för att ge patienter råd om tecken/symtom på infektion att vara medvetna om, så att patienter snabbt kan söka läkarvård.
- *Risk för fetal missbildning*
 - Information om teratogenicitet av upadacitinib hos djur
 - Uppgifter om hur man minskar risken för exponering under graviditet för kvinnliga patienter i fertil ålder baserat på följande: upadacitinib är kontraindicerat under graviditet, kvinnliga patienter i fertil ålder ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandling samt i 4 veckor efter avslutad behandling med upadacitinib och patienter ska rådas att berätta för sin läkare omedelbart om de tror de kan vara gravida eller om graviditet bekräftas.

- *Risk för MACE*
 - Hos patienter med hög risk för MACE bör upadacitinib endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga, med exempel på vem som kan löpa hög risk.
 - Information om risken för hyperlipidemi under behandling med upadacitinib
 - Uppgifter om övervakning av lipidnivåer och hantering av förhöjda lipidnivåer enligt kliniska riktlinjer.
- *Risk för VTE*
 - Exempel på riskfaktorer som kan medföra förhöjd risk för venös tromboembolisk händelse (VTE, venous thromboembolic event) hos patienten och för vilka försiktighet krävs vid användning av upadacitinib.
 - Iakttagande av försiktighet hos patienter som löper hög risk under behandling med upadacitinib.
 - Information om att patienter regelbundet ska utvärderas på nytt beträffande förändrad risk för VTE.
 - Information om behovet att avsluta behandling, utvärdering och lämplig behandling av VTE om kliniska tecken på djup ventrombos eller lungemboli uppstår.
- *Risk för malignitet*
 - Hos patienter som löper hög risk för malignitet ska upadacitinib endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga, med exempel på vem som kan löpa hög risk.
 - Påminnelse om behovet av regelbundna hudundersökningar för patienter.
- *Risk för gastrointestinal perforation*
 - Upadacitinib bör användas med försiktighet till patienter med risk för gastrointestinal perforation med exempel på dem som är riskgrupp för gastrointestinal perforation.
 - Påminnelse om att patienter som uppvisar nydebuterade tecken och symtom från buken bör utredas omedelbart för tidigt upptäckt av divertikulit eller gastrointestinal perforation.

Information om användning av upadacitinib vid måttlig till svår AD

Dosen 30 mg upadacitinib vid atopisk dermatit

- Information om dosberoende ökning av allvarliga infektioner och herpes zoster med upadacitinib.
- Information om dosberoende ökning av NMSC och malignitet.
- Information om dosberoende ökning av lipider i plasma med upadacitinib.
- Information om att dosen 30 mg inte rekommenderas till vissa populationer (patienter med gravt nedsatt njurfunktion och patienter som tar starka CYP3A4-hämmare)
- Information som betonar att den lägsta effektiva dosen upadacitinib ska användas för behandling.

Användning av upadacitinib hos ungdomar 12 år och äldre

- Påminnelse om att levande, attenuerade vaccin (dvs. varicella, MMR, BCG) som, beroende på lokala riktlinjer, kan övervägas till ungdomar. Information om att dessa vaccin inte ska administreras omedelbart före eller under behandling med upadacitinib
- Information om att påminna ungdomar om de potentiella graviditetsriskerna och om att det är lämpligt att använda effektiva preventivmedel.
- Information om att tala om för den unga patienten eller hennes vårdnadshavare att de ska berätta när hon får sin första menstruation, om hon inte redan fått det.

Information för användning av upadacitinib vid måttlig till svår ulcerös kolit (UC) eller Crohns sjukdom (CD)

- Påminnelse om att granska induktions- och underhållsdoser i produktmärkningen.

- Information om dosberoende ökning av allvarliga infektioner och herpes zoster med upadacitinib.
- Information om dosberoende ökning av NMSC och malignitet.
- Påminnelse om induktions- och underhållsdosen för vissa populationer (patienter som tar starka CYP3A4-hämmare och med gravt nedsatt njurfunktion).
- Information som betonar att den lägsta effektiva dosen upadacitinib ska användas till underhållsbehandling.

Instruktioner om biverkningsrapportering kommer att inkluderas.

Instruktioner för åtkomst till digital information för hälso- och sjukvårdspersonal kommer att inkluderas, om tillämpligt.

Patientinformationen ska innehålla:

- Bipacksedeln
- Patientkortet
- **Patientkortet** ska innehålla följande huvuddelar:
 - Kontaktuppgifter till förskrivaren av upadacitinib
 - Att patienten alltid ska bära med sig patientkortet och visa för annan sjukvårdspersonal som deltar i deras vård (t.ex. icke-förskrivare av upadacitinib, akutsjukvårdspersonal etc.)
 - Beskrivning av tecken/symtom på infektioner som patienten behöver vara medveten om för att kunna uppsöka läkare
 - Att informera patienten och läkaren om risker med levande vaccin vid samtidig behandling med upadacitinib. Exempel på levande vaccin tillhandahålls.
 - Beskrivning av vissa risker för kännedom av patienten och dess läkare inklusive:
 - Risk för hjärtsjukdom:
 - Beskriv tecken/symtom på hjärtsjukdom som patienten behöver vara medveten om för att kunna uppsöka läkare.
 - En påminnelse om att använda preventivmedel, att upadacitinib är kontraindicerat under graviditet och att patienten ska kontakta läkare om de blir gravida under behandling med upadacitinib
 - Beskrivning av tecken/symtom på djup ventrombos eller lungemboli som patienten behöver vara medveten om för att söka vård hos hälso- och sjukvårdspersonal
 - Påminnelse om risken för cancer. Beträffande hudcancer en påminnelse om att patienten ska meddela läkaren om han/hon upptäcker en ny tillväxt på huden.
 - Risk för hål i tarmen – beskrivning av tecken/symtom som patienten behöver vara medveten om för att söka vård hos hälso- och sjukvårdspersonal

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Blisterkartong (enskild kartong)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinvog 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong för 84 tabletter multipack (med Blue Box)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack: 84 (3 förpackningar om 28) depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinvog 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Mellankartong om 84 tabletter multipack (utan Blue Box)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 depottabletter
Del av multipack, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

rinvog 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong om 98 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinvog 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Innerkartong om 49 tabletter (för 98 förpackningen)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

49 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinqv 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (som logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Burkkartong (30 och 90 pack)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

Svälj inte torkmedlet.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om användningen av RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinvoq 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRA FÖRPACKNINGEN

Burketikett

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 15 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

Svälj inte torkmedlet.

Viktigt att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie ([som logga](#))

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Blisterkartong (enskild kartong)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 30 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinvoq 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong om 98 tabletter

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 30 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

98 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinqv 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Innerkartong om 49 tabletter (för 98 förpackningen)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 30 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

49 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinqv 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (som logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Burkkartong (30 och 90 pack)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 30 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

Svälj inte torkmedlet.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinqv 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRA FÖRPACKNINGEN

Burketikett

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 30 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 30 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

Svälj inte torkmedlet.

Viktigt att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie (som logga)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Blister/burkkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 45 mg upadacitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

Svälj inte torkmedlet.

QR-kod ska inkluderas

För mer information och hjälp om hur du tar RINVOQ gå till www.rinvoq.eu

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalblister. Fuktkänsligt.

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

rinqoq 45 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (som logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

INFORMATION SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRA FÖRPACKNINGEN

Burketikett

1. LÄKEMEDLETS NAMN

RINVOQ 45 mg depottabletter
upadacitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 45 mg upadacitinib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna ska sväljas hela.

Svälj inte torkmedlet.

Viktigt att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie (som logga)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad RINVOQ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar RINVOQ
3. Hur du tar RINVOQ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur RINVOQ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad RINVOQ är och vad det används för

RINVOQ innehåller den aktiva substansen upadacitinib. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas januskinashämmare. Genom att sänka aktiviteten av ett enzym i kroppen som kallas ”januskinas” bidrar RINVOQ till att minska inflammation vid följande sjukdomar:

- reumatoid artrit
- psoriasisartrit
- axial spondylartrit
 - icke-radiografisk axial spondylartrit
 - ankyloserande spondylit (AS, radiografisk axial spondylartrit)
- atopisk dermatit
- ulcerös kolit
- Crohns sjukdom

Reumatoid artrit

RINVOQ används för att behandla vuxna med reumatoid artrit (ledgångsreumatism). Reumatoid artrit är en sjukdom som orsakar inflammerade leder. Om du har måttlig till svår aktiv reumatoid artrit kan du först få andra läkemedel, vilket oftast är metotrexat. Om dessa läkemedel inte ger tillräckligt bra effekt, kommer du få RINVOQ antingen ensamt eller i kombination med metotrexat för att behandla din reumatoid artrit.

RINVOQ kan bidra till att minska smärta, stelhet och svullnad i dina leder, minska trötthet samt bromsa skador på ben och brosk i dina leder. Dessa effekter kan göra det lättare för dig att utföra vardagliga aktiviteter och därmed förbättra din livskvalitet.

Psoriasisartrit

RINVOQ används för att behandla vuxna med psoriasisartrit. Psoriasisartrit är en sjukdom som orsakar inflammerade leder och psoriasis. Om du har en aktiv psoriasisartrit kan du först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte ger tillräckligt bra effekt, kommer du att få RINVOQ antingen ensamt eller i kombination med metotrexat för att behandla din psoriasisartrit.

RINVOQ kan bidra till att minska smärta, stelhet och svullnad i och runt lederna, smärta och stelhet i ryggraden, psoriasisutslag samt trötthet. Det kan bromsa skador på ben och brosk i dina leder. Dessa effekter kan göra det lättare för dig att utföra vardagliga aktiviteter och därmed förbättra din livskvalitet.

Axial spondylartrit (icke-radiografisk axial spondylartrit och ankyloserande spondylit)

RINVOQ används för att behandla vuxna med axial spondylartrit. Axial spondylartrit är en sjukdom som framför allt orsakar inflammation i ryggraden. Om du har en aktiv axial spondylartrit kan du först få andra läkemedel. Om dessa läkemedel inte ger tillräckligt bra effekt, kommer du att få RINVOQ för att behandla din axiala spondylartrit.

RINVOQ kan bidra till att minska ryggsmärtor, stelhet och inflammation i ryggraden. Dessa effekter kan göra det lättare för dig att utföra vardagliga aktiviteter och därmed förbättra din livskvalitet.

Atopisk dermatit

RINVOQ används för att behandla vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre med måttlig till svår atopisk dermatit, även kallat atopiskt eksem och böjveckseksem. RINVOQ kan användas tillsammans med eksemläkemedel som du applicerar på huden eller användas ensamt.

RINVOQ kan förbättra hudens tillstånd och minska klåda och uppblossningar. RINVOQ kan dessutom lindra de symtom i form av smärta, ångest och depression som personer med atopisk dermatit kan ha. RINVOQ kan även minska sömnstörningar och ge en förbättrad livskvalitet.

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tjocktarmen. RINVOQ används för att behandla vuxna med ulcerös kolit som inte svarat tillräckligt bra på eller inte tolererat tidigare behandling av ulcerös kolit.

RINVOQ kan bidra till att minska tecken och symtom av sjukdomen, såsom blodig avföring, buksmärta, behovet att skynda till toaletten och antalet gånger du måste gå på toaletten. Dessa effekter kan göra det möjligt för dig att utföra dina dagliga aktiviteter och minska tröttheten.

Crohns sjukdom

Crohns sjukdom är en inflammatorisk sjukdom som kan drabba hela mag-tarmkanalen, men som vanligtvis drabbar tarmen. RINVOQ används för att behandla vuxna med Crohns sjukdom som inte svarat tillräckligt bra på eller inte tolererat tidigare behandling av Crohns sjukdom.

RINVOQ kan bidra till att minska tecken och symtom av sjukdomen, såsom behovet att skynda till toaletten och antalet gånger du måste gå på toaletten, buksmärta och inflammation i tarmens slemhinna. Dessa effekter kan göra det möjligt för dig att utföra dina dagliga aktiviteter och minska tröttheten.

2. Vad du behöver veta innan du tar RINVOQ

Ta inte RINVOQ

- om du är allergisk mot upadacitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

- om du har en allvarlig infektion (som lunginflammation eller en bakteriell hudinfektion)
- om du har en aktiv tuberkulos (TB)
- om du har allvarliga leverproblem
- om du är gravid (se avsnitt Graviditet, amning och preventivmedel)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan och under behandling med RINVOQ om:

- du har en infektion eller om du ofta får infektioner. Tala om för din läkare om du får symtom som feber, sår, känner dig tröttare än vanligt eller får tandbesvär eftersom det kan vara tecken på en infektion. RINVOQ kan minska kroppens förmåga att bekämpa infektioner och kan förvärra en befintlig infektion eller öka risken för att du får en ny infektion. Om du har diabetes eller är 65 år eller äldre kan du löpa ökad risk för att få infektioner
- du har haft tuberkulos eller varit i nära kontakt med någon med tuberkulos. Din läkare kommer testa dig för tuberkulos innan du börjar ta RINVOQ och kan göra om testet under behandlingen
- du har haft herpes zoster-infektion (bältros) eftersom RINVOQ kan göra att den kommer tillbaka. Tala om för din läkare om du får smärtsamma hudutslag med blåsor eftersom detta kan vara ett tecken på bältros
- du har haft hepatit B eller C
- du nyligen har eller planerar att vaccinera dig – detta är för att levande vaccin inte är rekommenderade när du använder RINVOQ
- du har eller tidigare har haft cancer, eller om du röker eller tidigare har rökt. Din läkare kommer att diskutera med dig om RINVOQ är lämpligt för dig
- hudcancer av icke-melanom typ har observerats hos patienter som tar RINVOQ. Din läkare kan rekommendera att din hud regelbundet undersöks medan du tar RINVOQ. Om nya hudförändringar uppstår under eller efter behandlingen eller om befintliga hudförändringar ändrar utseende ska du tala om det för läkaren
- du har eller har haft hjärtproblem. Din läkare kommer att diskutera med dig om RINVOQ är lämpligt för dig
- din lever inte fungerar så bra som den ska
- du tidigare har haft blodproppar i benens vener (djup ventrombos) eller lungorna (lungemboli) eller om du löper ökad risk för att utveckla detta (till exempel om du nyligen genomgått en större operation, om du använder ett hormonellt preventivmedel/hormonell ersättningsbehandling eller om du eller en nära släkting har en blodkoagulationsrubbnig). Din läkare kommer att diskutera med dig om RINVOQ är lämpligt för dig. Tala om för din läkare om du får plötslig andfåddhet eller andningssvårigheter, bröstsmärta eller smärta i övre delen av ryggen, svullnad i benet eller armen, bensmärta eller ömhet, eller rodnad eller missfärgning i benet eller armen eftersom detta kan vara tecken på blodproppar i venerna
- du har problem med njurarna
- du har oförklarlig smärta i magen (buken), har eller har haft divertikulit (smärtsam inflammation i små fickor i tarmens slemhinna), magsår, sår i tarmarna eller om du tar icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Om du noterar någon av följande allvarliga biverkningar ska du tala om det för din läkare direkt:

- symtom som hudutslag (nässelutslag), svårt att andas eller svullnad av läppar, tunga eller hals eftersom du kan ha fått en allergisk reaktion. Vissa personer som har tagit RINVOQ har fått allvarliga allergiska reaktioner. Om du får något av dessa symtom under behandlingen med RINVOQ ska du sluta ta RINVOQ och omedelbart söka akut vård.
- kraftiga buksmärter, särskilt om de åtföljs av feber, illamående och kräkningar.

Blodprover

Du kommer lämna blodprov innan du börjar med RINVOQ eller medan du tar det. Detta är för att undersöka om du har lågt antal röda blodkroppar (anemi), lågt antal vita blodkroppar (neutropeni eller lymfopeni), höga blodfetter (kolesterol) eller höga nivåer av leverenzymmer. Dessa tester är för att kontrollera att behandlingen med RINVOQ inte orsakar några problem.

Äldre

Infektionsfrekvens är högre hos patienter som är 65 år och äldre. Tala om för din läkare så snart du märker några tecken eller symtom på en infektion.

Patienter som är 65 år eller äldre kan löpa ökad risk för infektioner, hjärtproblem inklusive hjärtattack samt vissa typer av cancer. Din läkare kommer att diskutera med dig om RINVOQ är lämpligt för dig.

Barn och ungdomar

RINVOQ rekommenderas inte till barn under 12 år eller ungdomar som väger mindre än 30 kg med atopisk dermatit. Detta beror på att läkemedlet inte har studerats i dessa patienter.

RINVOQ rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år med reumatoid artrit, psoriasisartrit, axial spondylartrit (icke-radiografisk axial spondylartrit och ankyloserande spondylit), ulcerös kolit eller Crohns sjukdom. Detta beror på att läkemedlet inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och RINVOQ

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är för att vissa läkemedel kan minska effekten av RINVOQ eller kan öka risken för biverkningar.

Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. itrakonazol, posakonazol eller vorikonazol)
- läkemedel mot bakterieinfektioner (t.ex. klaritromycin)
- läkemedel mot Cushing's syndrom (t.ex. ketokonazol)
- läkemedel mot tuberkulos (t.ex. rifampicin)
- läkemedel mot anfall och kramper (t.ex. fenytoin)
- läkemedel som påverkar ditt immunförsvar (t.ex. azatioprin, 6-merkaptopurin, ciklosporin och takrolimus)
- läkemedel som kan öka risken för gastrointestinal perforation eller divertikulit, såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (används ofta som smärtstillande medel och/eller för behandling av inflammationer i muskler eller leder) och/eller opioider (används mot svår smärta), och/eller kortikosteroider (används ofta för behandling av inflammationer).
- läkemedel mot diabetes eller om du har diabetes. Din läkare avgör om du behöver mindre antidiabetiska läkemedel när du tar upadacitinib.

Om något av ovanstående gäller dig eller om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Graviditet, amning och preventivmedel

Graviditet

RINVOQ ska inte användas om du är gravid.

Amning

Om du ammar eller planerar att börja amma, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Du ska inte ta RINVOQ när du ammar eftersom det är okänt om detta läkemedel passerar över till bröstmjölk. Du och din läkare ska bestämma om du ska amma eller ta RINVOQ. Du ska inte göra bådadera.

Preventivmedel

Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda ett effektivt preventivmedel för att undvika graviditet medan du behandlas med RINVOQ och i minst 4 veckor efter sista dos med RINVOQ. Om du blir gravid under denna tid måste du berätta det för din läkare omedelbart.

Om ditt barn får sin första menstruation medan hon tar RINVOQ ska du informera läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner

RINVOQ har ingen eller begränsad effekt på körförmågan och förmågan att använda maskiner.

3. Hur du tar RINVOQ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Om du har reumatoid artrit, psoriasisartrit eller axial spondylartrit (icke-radiografisk axial spondylartrit och ankyloserande spondylit)

Rekommenderad dos är en 15 mg-tablett en gång dagligen.

Om du har atopisk dermatit

Vuxna:

Rekommenderad dos är 15 mg eller 30 mg enligt läkarens ordination som tas som en tablett en gång dagligen.

Din läkare kan öka eller minska din dos beroende på hur väl läkemedlet fungerar.

Äldre:

Om du är 65 år eller äldre är rekommenderad dos 15 mg en gång dagligen.

Ungdomar (från 12 till 17 år) som väger minst 30 kg:

Rekommenderad dos är en 15 mg-tablett en gång dagligen.

Om du har ulcerös kolit

Rekommenderad dos är en 45 mg-tablett en gång dagligen i 8 veckor. Din läkare kan besluta att du ska fortsätta ta dosen 45 mg i ytterligare 8 veckor (totalt 16 veckor). Därefter kommer du att fortsätta ta en 15 mg-tablett eller en 30 mg-tablett en gång dagligen som långtidsbehandling. Din läkare kan öka eller minska din dos beroende på hur du svarar på behandlingen.

Äldre:

Om du är 65 år eller äldre är rekommenderad dos 15 mg en gång dagligen som långtidsbehandling.

Din läkare kan minska din dos om du har njurproblem eller om du har ordinerats vissa andra läkemedel.

Om du har Crohns sjukdom

Rekommenderad dos är en 45 mg-tablett en gång dagligen i 12 veckor. Därefter kommer du att fortsätta ta en 15 mg-tablett eller en 30 mg-tablett en gång dagligen som långtidsbehandling. Din läkare kan öka eller minska din dos beroende på hur du svarar på behandlingen.

Äldre:

Om du är 65 år eller äldre är rekommenderad dos 15 mg en gång dagligen som långtidsbehandling.

Din läkare kan minska din dos om du har njurproblem eller om du har ordinerats vissa andra läkemedel.

Hur du tar läkemedlet

- Svälj tabletten hel med vatten. Tabletten ska inte delas, krossas, tuggas eller brytas innan du sväljer den eftersom det kan påverka mängden RINVOQ i din kropp.
- För att hjälpa dig att komma ihåg att ta RINVOQ, ta det vid samma tid varje dag.
- Tabletterna kan tas med eller utan mat.
- Svälj inte torkmedlet.
- Undvik mat och dryck som innehåller grapefrukt medan du tar (eller behandlas med) RINVOQ. Grapefrukt kan öka risken för biverkningar genom att öka mängden läkemedel i kroppen.

Om du har tagit för stor mängd av RINVOQ

Om du tar mer RINVOQ än du ska, kontakta din läkare. Du kan få några av de biverkningar som beskrivs i avsnitt 4.

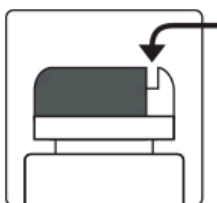
Om du har glömt att ta RINVOQ

- Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.
- Om du har glömt din dos under en hel dag, hoppa över den glömda dosen och ta din vanliga dos som vanligt nästa dag.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

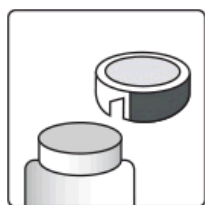
Om du slutar att ta RINVOQ

Sluta inte ta RINVOQ om inte din läkare säger åt dig att göra det.

Hur du öppnar burken



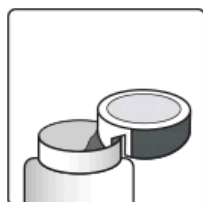
Skärverktyg för skyddsfolie – på burkens lock



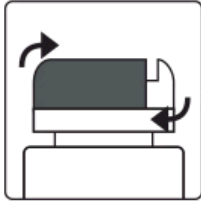
1. Hur du tar bort skyddsfolien

1a. Ta av locket från burken genom att trycka ned och samtidigt vrida locket motsols.

1b. Vänd på locket och placera skärverktyget nära ytterkanten av folieförseglingen



2. Tryck ner för att göra ett hål i skyddsfolien och för skärverktyget runt kanten för att fortsätta att avlägsna folien.



3. När du har tagit din tablett, sätt tillbaka locket och stäng burken.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, fråga din läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta din läkare eller sök medicinsk hjälp omedelbart om du får några tecken/symtom på:

- infektion såsom bältros eller smärtande hudutslag med blåsor (herpes zoster) – vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- infektion i lungorna (lunginflammation) vilket kan orsaka andfåddhet, feber och slemhosta – vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- infektion i blodet (sepsis) – mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- allergisk reaktion (tryck över bröstkorgen, väsning, svullnad av läpparna, tungan eller halsen, nässelutslag) – mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Andra biverkningar

Tala om för din läkare om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- infektioner i hals och näsa
- akne

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hudcancer av icke-melanom typ
- hosta
- feber
- munsår (herpes simplex)
- illamående
- ökning av ett enzym som kallas kreatinkinas, som visas i blodprov
- lågt antal vita blodkroppar som visas i blodprov
- förhöjda kolesterolnivåer (en typ av blodfett) som visas i blodprov
- förhöjda nivåer av leverenzym, som visar sig vid blodprov (tecken på leverproblem)
- viktökning
- inflammation (svullnad) i hårsäckarna
- influensa
- anemi
- buksmärta
- trötthet
- huvudvärk
- nässelutslag
- urinvägsinfektion
- hudutslag

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- svamp i munnen (vita fläckar i munnen)
- förhöjda triglyceridnivåer (en typ av blodfett) som visas i blodprov
- divertikulit (smärtsam inflammation i små fickor i tarmslemhinnan)
- gastrointestinal perforation (hål i tarmen)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur RINVOQ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisteretiketten och kartongen efter ”EXP”.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalblister eller burken. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är upadacitinib.

RINVOQ 15 mg depottabletter

- Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 15 mg upadacitinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, mannitol, vinsyra, hypromellos, kisel kolloidal, vattenfri, magnesiumstearat
 - Filmdragering: poly(vinylalkohol), makrogol, talk, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).

RINVOQ 30 mg depottabletter

- Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 30 mg upadacitinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, mannitol, vinsyra, hypromellos, kisel kolloidal, vattenfri, magnesiumstearat
 - Filmdragering: poly(vinylalkohol), makrogol, talk, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172).

RINVOQ 45 mg depottabletter

- Varje depottablett innehåller upadacitinibhemihydrat, motsvarande 45 mg upadacitinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, mannitol, vinsyra, hypromellos, kisel kolloidal, vattenfri, magnesiumstearat

- Filmdragering: poly(vinylalkohol), makrogol, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

RINVOQ 15 mg depottabletter

RINVOQ 15 mg depottabletter är lila, ovala, bikonvexa tabletter präglade med "a15" på ena sidan.

Tabletterna finns i blisterförpackningar eller burkar.

RINVOQ finns tillgänglig i förpackningar om 28 eller 98 depottabletter och i multipack om 84, bestående av 3 kartonger som innehåller 28 depottabletter vardera.

Varje kalenderblister innehåller 7 tabletter.

RINVOQ finns i burkar med torkmedel som innehåller 30 depottabletter, varje förpackning innehåller 1 burk (förpackning om 30 tabletter) eller 3 burkar (förpackning om 90 tabletter).

RINVOQ 30 mg depottabletter

RINVOQ 30 mg depottabletter är röda, ovala, bikonvexa tabletter präglade med "a30" på ena sidan.

Tabletterna finns i blisterförpackningar eller burkar.

RINVOQ finns tillgänglig i förpackningar om 28 eller 98 depottabletter.

Varje kalenderblister innehåller 7 tabletter.

RINVOQ finns i burkar med torkmedel som innehåller 30 depottabletter, varje förpackning innehåller 1 burk (förpackning om 30 tabletter) eller 3 burkar (förpackning om 90 tabletter).

RINVOQ 45 mg depottabletter

RINVOQ 45 mg depottabletter är gula till gulmelerade, ovala, bikonvexa tabletter präglade med "a45" på ena sidan.

Tabletterna finns i blisterförpackningar eller burkar.

RINVOQ finns tillgänglig i förpackningar om 28 depottabletter.

Varje kalenderblister innehåller 7 tabletter.

RINVOQ finns i burkar med torkmedel som innehåller 28 depottabletter, varje förpackning innehåller 1 burk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

Tillverkare

AbbVie S.r.l.

S.R. 148 Pontina, km 52 SNC

04011 Campoverde di Aprilia (Latina)

Italien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Detaljerad och uppdaterad information om denna produkt finns även tillgänglig genom att scanna QR-koden nedan eller på ytterförpackningen med en smartphone. Samma information är också tillgänglig på följande URL: www.rinvoq.eu

QR-kod ska inkluderas

För att lyssna på eller begära en kopia av denna information i förstora text eller få texten uppläst vänligen kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för upadacitinib är CHMP:s slutsatser följande:

Med tanke på tillgängliga data om hypoglykemi hos patienter som behandlats för diabetes från litteraturen, spontana rapporter inklusive i vissa fall ett nära tidsmässigt förhållande, positiv effekt av seponering och fall där antidiabetisk behandling avbröts eller dosen sänktes, anser PRAC att ett orsakssamband mellan upadacitinib och hypoglykemi hos patienter som behandlas för diabetes är åtminstone en rimlig möjlighet med tanke på en rimlig verkningsmekanism och potentiell klasseffekt. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller upadacitinib bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och grunder för rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för upadacitinib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller upadacitinib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.