

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compresse a rilascio prolungato di colore viola, dimensioni 14 x 8 mm, forma oblunga e biconvessa, con impresso 'a15' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

RINVOQ è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

Artrite psoriasica

RINVOQ è indicato nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più DMARD. RINVOQ può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

Spondilite anchilosante

RINVOQ è indicato nel trattamento della spondilite anchilosante attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con upadacitinib deve essere iniziato e monitorato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di condizioni per le quali upadacitinib è indicato.

Posologia

La dose raccomandata di upadacitinib è di 15 mg una volta al giorno.

È necessario valutare l'eventualità di interrompere il trattamento in pazienti con spondilite anchilosante che non hanno mostrato alcuna risposta clinica dopo 16 settimane di trattamento. Alcuni pazienti con iniziale risposta parziale possono successivamente mostrare un miglioramento proseguendo il trattamento oltre le 16 settimane.

Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con una conta assoluta dei linfociti (ALC, Absolute Lymphocyte Count) < 500 cellule/mm³, con una conta assoluta dei neutrofili (ANC, Absolute Neutrophil Count) < 1.000 cellule/mm³ o con livelli di emoglobina (Hb) < 8 g/dL (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Interruzione del trattamento

Se un paziente sviluppa un'infezione grave, il trattamento deve essere interrotto fino a quando tale infezione non è risolta.

L'interruzione della somministrazione può essere necessaria per la gestione delle alterazioni degli esami di laboratorio come descritto nella Tabella 1.

Tabella 1. Valori di laboratorio e linee guida di monitoraggio

Valore di laboratorio	Azione	Linee guida per il monitoraggio
Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	Il trattamento deve essere interrotto se la ANC è < 1.000 cellule/mm ³ e può essere ripreso quando la ANC ritorna al di sopra di tale valore	Valutare al basale e, successivamente, in base alla gestione ordinaria del paziente
Conta assoluta dei linfociti (ALC)	Il trattamento deve essere interrotto se la ALC è < 500 cellule/mm ³ e può essere ripreso quando la ALC ritorna al di sopra di tale valore	
Emoglobina (Hb)	Il trattamento deve essere interrotto se l'Hb è < 8 g/dL e può essere ripreso quando l'Hb ritorna al di sopra di tale valore	
Transaminasi epatiche	Il trattamento deve essere temporaneamente interrotto se si sospetta un danno epatico indotto dal farmaco	
Lipidi	I pazienti devono essere gestiti secondo le linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia	12 settimane dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I dati relativi ai pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I dati sull'uso di upadacitinib nei soggetti con compromissione renale severa sono limitati (vedere paragrafo 5.2). Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa. L'uso di upadacitinib non è stato studiato in soggetti con malattia renale terminale.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B) non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Upadacitinib non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di RINVOQ nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

RINVOQ deve essere assunto per via orale una volta al giorno con o senza cibo e può essere assunto in qualsiasi momento della giornata. Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere divise, frantumate o masticate.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Tuberculosis (TB) attiva o infezioni gravi attive (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Medicinali immunosoppressori

L'associazione con altri potenti immunosoppressori come azatioprina, ciclosporina, tacrolimus e DMARD biologici o altri inibitori delle Janus chinasi (JAK) non è stata valutata negli studi clinici e non è raccomandata poiché non è possibile escludere un rischio di immunosoppressione aggiuntiva.

Infezioni gravi

Sono state riportate infezioni gravi e talvolta fatali nei pazienti in trattamento con upadacitinib. Le infezioni gravi riportate più frequentemente con upadacitinib includevano polmonite e cellulite (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti in trattamento con upadacitinib sono stati riportati casi di meningite batterica. Durante il trattamento con upadacitinib sono state riportate, tra le infezioni opportunistiche, tubercolosi, herpes zoster multidermatomero, candidiasi orale/esofagea e criptococcosi.

Il trattamento con upadacitinib non deve essere iniziato nei pazienti con un'infezione attiva grave, comprese le infezioni localizzate.

Considerare i rischi e i benefici del trattamento prima di iniziare l'assunzione di upadacitinib nei pazienti:

- con infezione cronica o ricorrente;
- che sono stati esposti alla tubercolosi;

- con una storia di infezione grave o opportunistica;
- che hanno risieduto o viaggiato in aree colpite da tubercolosi endemica o micosi endemiche; o
- con condizioni concomitanti che possono predisporli all'infezione.

I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio al fine di individuare l'insorgenza di segni e sintomi di un'infezione durante e dopo il trattamento con upadacitinib. La terapia con upadacitinib deve essere interrotta se il paziente sviluppa un'infezione grave o opportunistica. Il paziente che sviluppa una nuova infezione durante il trattamento con upadacitinib deve sottoporsi a test diagnostici rapidi, completi ed appropriati ad un paziente immunocompromesso; deve essere iniziata un'adeguata terapia antimicrobica e il paziente deve essere attentamente monitorato. Qualora il paziente non risponda al trattamento antimicrobico la terapia con upadacitinib deve essere interrotta e può essere ripresa solo dopo che l'infezione è risolta.

Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani di età \geq a 65 anni, si deve prestare attenzione nel trattamento di tale popolazione.

Tubercolosi

Prima di iniziare la terapia con upadacitinib i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi (TB). Upadacitinib non deve essere somministrato in pazienti con TB attiva (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con TB latente precedentemente non trattata o in quelli con fattori di rischio per l'infezione da TB, la terapia anti-TB deve essere presa in considerazione prima dell'inizio del trattamento con upadacitinib.

Si raccomanda di consultare un medico con esperienza nel trattamento della TB per decidere se è appropriato iniziare la terapia anti-TB per il paziente.

I pazienti, compresi quelli che sono risultati negativi all'infezione da TB latente prima di iniziare la terapia con upadacitinib, devono essere sottoposti a monitoraggio al fine di rilevare l'insorgenza di segni e sintomi della TB.

Riattivazione virale

Negli studi clinici sono stati riportati casi di riattivazione virale, compresi casi di riattivazione del virus dell'herpes (ad esempio, l'herpes zoster) (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sviluppa l'herpes zoster, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con upadacitinib fino alla risoluzione dell'episodio.

Lo screening per l'epatite virale e il monitoraggio della riattivazione devono essere eseguiti prima dell'inizio del trattamento e durante la terapia con upadacitinib. I pazienti positivi agli anticorpi dell'epatite C e all'RNA del virus dell'epatite C sono stati esclusi dagli studi clinici. I pazienti positivi all'antigene di superficie dell'epatite B o al DNA del virus dell'epatite B sono stati esclusi dagli studi clinici. Qualora durante il trattamento con upadacitinib venga rilevato il DNA del virus dell'epatite B, deve essere consultato un epatologo.

Vaccinazione

Non sono disponibili dati sulla risposta alla vaccinazione con vaccini vivi o inattivati nei pazienti che assumono upadacitinib. Non è raccomandato l'uso di vaccini vivi attenuati durante o immediatamente prima della terapia con upadacitinib. Prima di iniziare l'assunzione di upadacitinib, si raccomanda di sottoporre i pazienti a tutte le immunizzazioni, comprese le vaccinazioni profilattiche anti-zoster, in accordo alle attuali linee guida di immunizzazione.

Tumori maligni

Il rischio di tumori maligni, incluso il linfoma, aumenta nei pazienti con artrite reumatoide. I medicinali immunomodulatori potrebbero far aumentare il rischio di tumori maligni, incluso il linfoma. I dati clinici sono attualmente limitati e sono in corso studi a lungo termine.

Negli studi clinici su upadacitinib sono stati osservati tumori maligni. I rischi e i benefici del trattamento con upadacitinib devono essere considerati prima di iniziare la terapia nei pazienti con tumore maligno noto diverso da un cancro della cute non-melanoma (NMSC, Non-Melanoma Skin Cancer) trattato con successo o quando si considera di continuare la terapia con upadacitinib nei pazienti che sviluppano un tumore maligno.

Cancro della cute non-melanoma (NMSC)

Sono stati riportati NMSC nei pazienti trattati con upadacitinib. Si raccomanda l'esame periodico della cute nei pazienti ad aumentato rischio di cancro della pelle.

Alterazioni ematologiche

Nelle sperimentazioni cliniche sono state riportate una conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1 \times 10^9$ cellule/L, una conta assoluta dei linfociti (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L ed emoglobina < 8 g/dL in $\leq 1\%$ dei pazienti (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento non deve essere iniziato o deve essere temporaneamente interrotto nei pazienti con ANC $< 1 \times 10^9$ cellule/L, ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L o emoglobina < 8 g/dL osservate durante la gestione ordinaria del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Rischio cardiovascolare

I pazienti con artrite reumatoide presentano un maggior rischio di sviluppare patologie cardiovascolari. I fattori di rischio (ad es. ipertensione, iperlipidemia) dei pazienti trattati con upadacitinib devono essere gestiti come parte del normale standard di cura.

Lipidi

Il trattamento con upadacitinib è stato associato ad aumento dei parametri lipidici, inclusi colesterolo totale, colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL) e colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità (HDL) (vedere paragrafo 4.8). I valori aumentati di colesterolo LDL sono diminuiti ai livelli precedenti al trattamento con upadacitinib in risposta alla terapia con statine, sebbene le prove siano limitate. Non è stato determinato l'effetto di questo aumento dei parametri lipidici sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolari (vedere paragrafo 4.2 per le linee guida sul monitoraggio).

Aumento delle transaminasi epatiche

Il trattamento con upadacitinib è stato associato ad un'aumentata incidenza di incremento degli enzimi epatici rispetto al placebo.

Valutare al basale e successivamente in base alla gestione ordinaria del paziente. Si raccomandano rapidi esami diagnostici sulla causa dell'incremento degli enzimi epatici per identificare potenziali casi di danno epatico da farmaco.

Se si osservano aumenti dell'ALT o dell'AST durante la gestione ordinaria del paziente e si sospetta un danno epatico da farmaco, la terapia con upadacitinib deve essere interrotta fino a quando tale diagnosi non viene esclusa.

Tromboembolismo venoso

Sono stati riportati eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) in pazienti che assumevano inibitori delle JAK, incluso upadacitinib. Upadacitinib deve essere usato con cautela

nei pazienti con alto rischio di TVP/EP. I fattori di rischio da tenere in considerazione per determinare il rischio di TVP/EP nei pazienti includono età avanzata, obesità, anamnesi positiva per TVP/EP, pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, immobilizzazione prolungata. In presenza delle caratteristiche cliniche della TVP/EP, il trattamento con upadacitinib deve essere interrotto e i pazienti devono essere valutati tempestivamente e successivamente essere sottoposti a un trattamento appropriato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica di upadacitinib

Upadacitinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Pertanto, l'esposizione plasmatica a upadacitinib può essere influenzata da medicinali che inibiscono o inducono fortemente il CYP3A4.

Somministrazione concomitante con inibitori del CYP3A4

L'esposizione a upadacitinib aumenta quando upadacitinib è co-somministrato con potenti inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo e claritromicina). In uno studio clinico la co-somministrazione di upadacitinib e ketoconazolo ha comportato aumenti del 70% e del 75% rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di upadacitinib. Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti a un trattamento cronico con potenti inibitori del CYP3A4. Considerare eventuali alternative ai farmaci che risultano essere potenti inibitori del CYP3A4 se usati a lungo termine.

Somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4

L'esposizione a upadacitinib si riduce quando upadacitinib è co-somministrato con potenti induttori del CYP3A4 (come rifampicina e fenitoina). Ciò potrebbe portare a una riduzione dell'effetto terapeutico di upadacitinib. In uno studio clinico la co-somministrazione di upadacitinib dopo molteplici dosi di rifampicina (potente induttore del CYP3A4) ha comportato diminuzioni del 50% e del 60% circa rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di upadacitinib. I pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio al fine di rilevare cambiamenti nell'attività della malattia se upadacitinib è somministrato in concomitanza con potenti induttori del CYP3A4.

Metotrexato e i medicinali che modificano il pH (ad es. antiacidi o inibitori di pompa protonica) non hanno alcun effetto sulle esposizioni plasmatiche a upadacitinib.

Potenziale influenza di upadacitinib sulla farmacocinetica di altri medicinali

La somministrazione di dosi multiple di 30 mg di upadacitinib una volta al giorno (dose doppia rispetto a quella raccomandata di upadacitinib) in soggetti sani ha avuto un effetto limitato sulle esposizioni plasmatiche a midazolam (substrato sensibile del farmaco per il CYP3A) (riduzione del 26% dell'AUC e della C_{max} di midazolam), indicando che 30 mg di upadacitinib una volta al giorno potrebbero avere un debole effetto di induzione sul CYP3A. In uno studio clinico l'AUC di rosuvastatina e di atorvastatina è stata ridotta rispettivamente del 33% e del 23% e la C_{max} di rosuvastatina è stata ridotta del 23% in seguito alla somministrazione di dosi multiple di 30 mg di upadacitinib una volta al giorno in soggetti sani. Upadacitinib non ha avuto effetti rilevanti sulla C_{max} di atorvastatina o sulle esposizioni plasmatiche a orto-idrossi atorvastatina (principale metabolita attivo dell'atorvastatina). Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i substrati del CYP3A o per rosuvastatina o atorvastatina quando somministrati in concomitanza con upadacitinib.

Upadacitinib non ha effetti rilevanti sulle esposizioni plasmatiche a etinilestradiolo, levonorgestrel, metotrexato o a medicinali che sono substrati per il metabolismo da parte di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nelle 4 settimane successive all'ultima dose di upadacitinib.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di upadacitinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Upadacitinib è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli con effetti sulle ossa dei feti di ratto e sul cuore dei feti di coniglio quando questi sono stati esposti a upadacitinib *nell'utero*.

Upadacitinib è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se una paziente rimane incinta durante l'assunzione di upadacitinib, i genitori del nascituro devono essere informati del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se upadacitinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di upadacitinib nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Upadacitinib non deve essere usato durante l'allattamento. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con upadacitinib tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di upadacitinib sulla fertilità umana non è stato valutato. Gli studi sugli animali non indicano effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Upadacitinib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più comunemente riportate sono state infezioni delle vie respiratorie superiori, bronchite, nausea, creatinfosfochinasi (CPK) ematica aumentata e tosse. Le reazioni avverse gravi più comuni sono state le infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse è basato sull'esperienza degli studi clinici.

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori (URTI) ^a	Bronchite ^b Herpes zoster Herpes simplex ^c	Infezione polmonare Candidiasi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercolesterolemia	Ipertrigliceridemia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse	
Patologie gastrointestinali		Nausea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Acne	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia	
Esami diagnostici		CPK ematica aumentata ALT aumentata AST aumentata Peso aumentato	
^a Comprende infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite acuta, laringite, nasofaringite, dolore orofaringeo, faringite, faringotonsillite, rinite, sinusite, tonsillite, infezione virale delle vie respiratorie superiori ^b Include bronchite, bronchite virale, bronchite batterica e tracheobronchite ^c Include herpes simplex ed herpes orale			

Artrite reumatoideDescrizione delle reazioni avverse selezionate*Infezioni*

Negli studi clinici controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD, la frequenza delle infezioni nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib è stata del 27,4% rispetto al 20,9% del gruppo placebo. Negli studi controllati con metotrexato (MTX) la frequenza delle infezioni nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo sottoposto a monoterapia con 15 mg di upadacitinib è stata del 19,5% rispetto al 24,0% del gruppo che aveva assunto MTX. Nel lungo termine, la percentuale complessiva di infezioni per il gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 (2.630 pazienti) è stato di 93,7 eventi per 100 pazienti-anno.

Negli studi clinici controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD, la frequenza delle infezioni gravi nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib è stata del 1,2% rispetto allo 0,6% del gruppo placebo. Negli studi controllati con MTX la frequenza delle infezioni gravi nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo sottoposto a monoterapia con 15 mg di upadacitinib è stata dello 0,6% rispetto allo 0,4% del gruppo che aveva assunto MTX. Nel lungo termine, la percentuale complessiva di infezioni gravi per il gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 è stata di 3,8 eventi per 100 pazienti-anno.

L'infezione grave più comune è stata la polmonite. La percentuale di infezioni gravi è rimasta stabile con l'esposizione a lungo termine.

C'è stato un più alto tasso di infezioni gravi nei pazienti di età ≥ 75 anni, sebbene i dati siano limitati.

Le frequenze delle ADR sotto forma di infezioni per upadacitinib rispetto al placebo erano: URTI (13,5% vs 9,5%), polmonite (0,5% vs 0,3%), herpes zoster (0,7% vs 0,2%), herpes simplex (0,8% vs 0,5%) e candidiasi orale (0,4% vs < 0,1%). La maggior parte degli eventi di herpes zoster riguardava un singolo dermatoma ed erano non gravi.

Infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi)

Negli studi clinici controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD, la frequenza delle infezioni opportunistiche nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib è stata dello 0,5% rispetto allo 0,3% del gruppo placebo. Negli studi controllati con MTX non ci sono stati casi di infezioni opportunistiche nell'arco di 12/14 settimane nel gruppo sottoposto a monoterapia con 15 mg di upadacitinib mentre nel gruppo che aveva assunto MTX si è registrata una frequenza dello 0,2%. La percentuale complessiva di infezioni opportunistiche a lungo termine per il gruppo che aveva assunto 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 è stata di 0,6 eventi per 100 pazienti-anno.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Negli studi controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD della durata massima di 12/14 settimane sono stati osservati aumenti dell'alanina transaminasi (ALT) e dell'aspartato transaminasi (AST) ≥ 3 volte il limite superiore della norma (ULN) in almeno una misurazione nel 2,1% e 1,5% dei pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib rispetto all'1,5% e allo 0,7% rispettivamente dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte dei casi di aumento delle transaminasi epatiche è risultata asintomatica e transitoria.

Negli studi controllati con MTX con una durata massima di 12/14 settimane sono stati osservati aumenti dell'ALT e dell'AST ≥ 3 volte l'ULN in almeno una misurazione nello 0,8% e 0,4% dei pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib rispetto all'1,9% e allo 0,9% rispettivamente dei pazienti trattati con MTX.

Il modello e l'incidenza dell'incremento dell'ALT/AST sono rimasti stabili nel tempo anche negli studi di estensione a lungo termine.

Aumenti dei lipidi

Il trattamento con 15 mg di upadacitinib è stato associato ad aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici inclusi colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL. Non vi è stato alcun cambiamento nel rapporto LDL/HDL. Gli incrementi sono stati osservati a 2-4 settimane di trattamento e sono rimasti stabili durante un trattamento più a lungo termine. Tra i pazienti degli studi controllati con valori al basale inferiori ai limiti specificati, sono state osservate le seguenti frequenze relative ai pazienti che hanno riportato valori superiori ai limiti specificati in almeno un'occasione nel corso di 12/14 settimane (compresi i pazienti che avevano un valore elevato isolato):

- Colesterolo totale $\geq 5,17$ mmol/L (200 mg/dL): 62% vs 31% rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Colesterolo LDL $\geq 3,36$ mmol/L (130 mg/dL): 42% vs 19% rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Colesterolo HDL $\geq 1,03$ mmol/L (40 mg/dL): 89% vs 61% rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Trigliceridi $\geq 2,26$ mmol/L (200 mg/dL): 25% vs 15% rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo

Creatinfosfochinasi

Negli studi controllati con placebo con terapia di fondo a base di DMARD della durata massima di 12/14 settimane sono stati osservati aumenti dei valori della CPK. Nell'arco di 12/14 settimane sono stati riportati incrementi della CPK > 5 volte il limite superiore della norma (ULN) nell'1,0% e nello 0,3% dei pazienti rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo. La maggior parte degli incrementi > 5 volte l'ULN sono stati transitori e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento. I valori medi della CPK sono aumentati entro le 4 settimane con un aumento medio di 60 U/L a 12 settimane e poi sono rimasti stabili ad un valore aumentato, anche con una terapia prolungata.

Neutropenia

Negli studi controllati verso placebo con terapia di fondo a base di DMARD della durata massima di 12/14 settimane la riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di 1.000 cellule/mm³ in almeno una misurazione si è verificata nell'1,1% e < 0,1% dei pazienti rispettivamente nel gruppo che assumeva 15 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo. Negli studi clinici il trattamento è stato interrotto in risposta a un'ANC < 1.000 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.2). La conta media dei neutrofili è diminuita nel corso delle 4-8 settimane. Le diminuzioni della conta dei neutrofili nel tempo sono rimaste stabili a un valore inferiore rispetto al basale, anche con una terapia estesa.

Artrite psoriasica

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con artrite psoriasica attiva trattati con 15 mg di upadacitinib è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con artrite reumatoide. Un'incidenza più elevata di acne e bronchite è stata osservata nei pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib (rispettivamente 1,3% e 3,9%) in confronto al placebo (rispettivamente 0,3% e 2,7%). Nei pazienti trattati con upadacitinib in associazione alla terapia con MTX è stato osservato un tasso più elevato di infezioni gravi (rispettivamente 2,6 eventi per 100 pazienti-anni e 1,3 eventi per 100 pazienti-anni) e aumento delle transaminasi epatiche (aumento di Grado 3 delle ALT e tassi più alti rispettivamente di 1,4% e 0,4%) rispetto ai pazienti trattati con la monoterapia. È stato rilevato un tasso più elevato di infezioni gravi nei pazienti di età ≥ 65 anni, sebbene i dati siano limitati.

Spondilite anchilosante

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da spondilite anchilosante attiva trattati con 15 mg di upadacitinib è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da artrite reumatoide. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici upadacitinib è stato somministrato fino a dosi equivalenti per quanto riguarda l'AUC giornaliera a 60 mg a rilascio prolungato una volta al giorno. Le reazioni avverse sono state paragonabili a quelle osservate a dosi più basse e non sono state identificate tossicità specifiche. Circa il 90% di upadacitinib nella circolazione sistemica viene eliminato entro 24 ore dalla somministrazione (entro l'intervallo di dosi valutato negli studi clinici). In caso di sovradosaggio si raccomanda di monitorare il paziente per rilevare segni e sintomi di reazioni avverse. I pazienti che sviluppano reazioni avverse devono ricevere un trattamento adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA44

Meccanismo d'azione

Le Janus chinasi (JAK) sono enzimi intracellulari che trasmettono segnali di citochine o di fattori di crescita coinvolti in una vasta gamma di processi cellulari tra cui le risposte infiammatorie, l'emopoiesi e la sorveglianza immunitaria. La famiglia di enzimi JAK comprende quattro membri, JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, che lavorano in coppia per fosforilare e attivare trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione (STAT). Questa fosforilazione, a sua volta, modula l'espressione genica e la funzione cellulare. JAK1 è importante nei segnali delle citochine infiammatorie mentre JAK2 è importante per la maturazione dei globuli rossi e i segnali JAK3 svolgono un ruolo nella sorveglianza immunitaria e nella funzione dei linfociti.

Upadacitinib è un inibitore selettivo e reversibile delle JAK. Nei test cellulari umani upadacitinib inibisce preferenzialmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3 con una selettività funzionale rispetto a quella dei recettori delle citochine che avviene tramite coppie di JAK2.

Effetti farmacodinamici

Inibizione della fosforilazione di STAT3 indotta da IL-6 e della fosforilazione di STAT5 indotta da IL-7

In volontari sani la somministrazione di upadacitinib (formulazione a rilascio immediato) ha determinato un'inibizione della fosforilazione di STAT3 indotta da IL-6 (JAK1/JAK2) e della fosforilazione di STAT5 indotta da IL-7 (JAK1/JAK3) dose-dipendenti e concentrazione-dipendenti nel sangue intero. L'inibizione massima è stata osservata 1 ora dopo la somministrazione ed è tornata al valore vicino al basale entro la fine dell'intervallo di somministrazione.

Linfociti

Nei pazienti con artrite reumatoide, il trattamento con upadacitinib è stato associato a un lieve aumento transitorio dell'ALC media rispetto al basale fino alla settimana 36. L'ALC media è gradualmente tornata ai livelli rilevati al basale o vicino a essi nel corso del trattamento continuato.

hsCRP

Nei pazienti con artrite reumatoide, il trattamento con upadacitinib è stato associato a riduzioni rispetto al basale dei livelli medi della hsCRP già dalla settimana 1 e tali valori sono stati mantenuti nel corso del trattamento continuato.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, di fase 3 in pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a severa che soddisfacevano i criteri di classificazione ACR/EULAR 2010 (vedere Tabella 3). I pazienti di età pari o superiore a 18 anni erano eleggibili all'inclusione. Al basale è stata richiesta la presenza di almeno 6 articolazioni dolenti e di 6 articolazioni tumefatte e di prove dell'infiammazione sistemica basata su un incremento della hsCRP. Tutti gli studi hanno incluso estensioni a lungo termine fino a 5 anni.

L'analisi primaria per ciascuno di questi studi ha incluso tutti i soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco oggetto dello studio mentre l'imputazione non responder è stata utilizzata per endpoint categorici.

Tra gli studi di fase 3, l'efficacia osservata con upadacitinib 15 mg una volta al giorno è stata generalmente simile a quella osservata con upadacitinib 30 mg una volta al giorno.

Tabella 3: Riassunto degli studi clinici

Nome dello studio	Popolazione (n)	Bracci di trattamento	Principali misure di esito
SELECT-EARLY	MTX-naïve ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: remissione clinica (DAS28-CRP) alla settimana 24 • Bassa attività di malattia (DAS28-CRP) • ACR50 • Progressione radiografica (mTSS) • Funzione fisica (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX <p>Monoterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: bassa attività di malattia (DAS28-CRP) alla settimana 14 • Remissione clinica (DAS28-CRP) • ACR20 • Funzione fisica (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Rigidità mattutina
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>Con terapia di fondo con csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: bassa attività di malattia (DAS28-CRP) alla settimana 12 • Remissione clinica (DAS28-CRP) • ACR20 • Funzione fisica (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Bassa attività di malattia (CDAI) • Rigidità mattutina • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg <p>Con terapia di fondo con MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: remissione clinica (DAS28-CRP) alla settimana 12 • Bassa attività di malattia (DAS28-CRP) • ACR20 • Bassa attività di malattia (DAS28-CRP) vs adalimumab • Progressione radiografica (mTSS) • Funzione fisica (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Bassa attività di malattia (CDAI) • Rigidità mattutina • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo <p>Con terapia di fondo con csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: bassa attività di malattia (DAS28-CRP) alla settimana 12 • ACR20 • Funzione fisica (HAQ-DI) • SF-36 PCS

Abbreviazioni: ACR20 (o 50) = miglioramento $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$) dell'American College of Rheumatology; bDMARD = farmaco antireumatico biologico modificante la malattia, CRP = proteina C-reattiva, DAS28 = Disease Activity Score 28 articolazioni, mTSS = Total Sharp Score modificato, csDMARD = farmaco antireumatico sintetico convenzionale modificante la malattia, 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 = responder inadeguato, MTX=metotrexato, n = numero randomizzato

^a I pazienti erano naïve a MTX o non ricevevano più di 3 dosi settimanali di MTX

^b I pazienti hanno manifestato una risposta inadeguata a MTX

^c Pazienti che hanno manifestato una risposta inadeguata ai csDMARD; i pazienti con precedente esposizione al massimo a un bDMARD erano idonei (fino al 20% del numero totale dei pazienti) se avevano avuto un'esposizione limitata (< 3 mesi) o avevano dovuto interrompere l'assunzione del bDMARD a causa di intollerabilità

^d Pazienti che avevano avuto una risposta inadeguata a MTX; i pazienti con precedente esposizione al massimo a un bDMARD (ad eccezione di adalimumab) erano idonei (fino al 20% del numero totale dei pazienti dello studio) se avevano avuto un'esposizione limitata (< 3 mesi) o avevano dovuto interrompere l'assunzione del bDMARD a causa di intollerabilità

^e Pazienti che avevano presentato una risposta inadeguata o un'intolleranza ad almeno un bDMARD

Risposta clinica

Remissione e bassa attività di malattia

Negli studi, una percentuale significativamente più alta di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg ha raggiunto una bassa attività di malattia (DAS28-CRP $\leq 3,2$) e la remissione clinica (DAS28-CRP $< 2,6$) rispetto a placebo, MTX o adalimumab (Tabella 4). Rispetto ad adalimumab, sono stati raggiunti tassi significativamente più alti di bassa attività di malattia alla settimana 12 in SELECT-COMPARE. Nel complesso, sia la bassa attività di malattia sia i tassi di remissione clinica erano coerenti tra le popolazioni di pazienti, con o senza MTX.

Risposta ACR

In tutti gli studi, il numero di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg che hanno ottenuto risposte ACR20, ACR50 e ACR70 a 12 settimane è stato superiore rispetto a quelli trattati con placebo, MTX o adalimumab (Tabella 4). Il tempo all'insorgenza dell'efficacia è stato rapido tra le varie misurazioni, con risposte maggiori osservate già dalla settimana 1 per ACR20. Sono stati osservati tassi di risposta durevoli (con o senza MTX), con risposte ACR20/50/70 mantenute per almeno 1 anno.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg, da solo o in associazione con csDMARD, ha portato a miglioramenti nei singoli componenti ACR, inclusi conteggi delle articolazioni dolenti e tumefatte, valutazioni globali di paziente e medico, HAQ-DI, valutazione del dolore e hsCRP.

Tabella 4: Risposta e remissione

Studio	SELECT EARLY MTX-Naive		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX X	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15 mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Settimana											
LDA DAS28-CRP ≤3,2 (% di pazienti)											
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 (% di pazienti)											
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 (% di pazienti)											
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 (% di pazienti)											
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 (% di pazienti)											
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 (% di pazienti)											
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>Abbreviazioni: ACR20 (o 50 o 70) = miglioramento dell' American College of Rheumatology ≥20% (o ≥50% o ≥70%); ADA = adalimumab; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CR = remissione clinica; CRP = proteina C-reattiva, DAS28 = Disease Activity Score 28 articolazioni; IR = responder inadeguato; LDA = Low Disease Activity; MTX = metotrexato; 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 confronto corretto per la molteplicità p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX</p> <p>^f confronto corretto per la molteplicità p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX</p> <p>^g confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX</p> <p>^h confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs adalimumab</p> <p>ⁱ confronto nominale p≤0,01 upadacitinib vs adalimumab</p> <p>^j confronto nominale p<0,05 upadacitinib vs adalimumab</p> <p>^k confronto nominale p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX</p> <p>^l confronto nominale p<0,05 upadacitinib vs MTX</p> <p>Nota: dati alla settimana 48, derivati dall'analisi per gruppi di randomizzazione sul set totale di dati (Full analysis set - FAS) utilizzando la metodica Non-Responder Imputation</p>											

Risposta radiografica

L'inibizione della progressione del danno strutturale articolare è stata valutata utilizzando il Total Sharp Score modificato (mTSS) e i suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di restringimento della rima articolare, alle settimane 24/26 e alla settimana 48 negli studi SELECT-EARLY e SELECT-COMPARE.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato un'inibizione significativamente maggiore della progressione del danno strutturale articolare rispetto al placebo in associazione con MTX in SELECT-COMPARE e in monoterapia rispetto a MTX in SELECT-EARLY (Tabella 5). Le analisi dei punteggi di erosione e restringimento della rima articolare sono risultati coerenti con i punteggi complessivi. La percentuale di pazienti senza progressione radiografica (variazione di mTSS ≤ 0) è stata significativamente più alta con upadacitinib 15 mg in entrambi gli studi.

Tabella 5: Alterazioni radiografiche

Studio	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Gruppo di trattamento					
Total Sharp Score modificato, variazione media rispetto al basale					
Settimana 24 ^b /26 ^c	0,7	0,1 ^f	0,9	0,2 ^g	0,1
Settimana 48	1,0	0,03 ^e	1,7	0,3 ^e	0,4
Percentuale di pazienti senza progressione radiografica^d					
Settimana 24 ^b /26 ^c	77,7	87,5 ^f	76,0	83,5 ^f	86,8
Settimana 48	74,3	89,9 ^e	74,1	86,4 ^e	87,9
Abbreviazioni: ADA = adalimumab; IR = responder inadeguato; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib					
^a Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 48 sono derivati mediante estrapolazione lineare					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d Nessuna progressione definita come variazione mTSS ≤ 0					
^e confronto nominale $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX					
^f confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo o MTX					
^g confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX					

Risposta della funzione fisica e risultati correlati alla salute

Il trattamento con upadacitinib 15 mg, da solo o in associazione con csDMARD, ha determinato un miglioramento significativamente maggiore della funzione fisica rispetto a tutti i comparatori misurati mediante HAQ-DI (vedere Tabella 6).

Tabella 6: Variazione media rispetto al basale in HAQ-DI^{a, b}

Studio	SELECT EARLY MTX-Naïve		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15 mg	MTX	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15 mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Punteggio al basale, media	1,6	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
Settimana 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
Settimana 24 ^e /26 ^f	-0,6	-0,9 ^g					-0,3	-0,7 ^{h,i}	-0,6		

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; IR = responder inadeguato; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a I dati mostrati rappresentano il valore medio

^b Health Assessment Questionnaire-Disability Index: 0 = punteggio migliore, 3 = punteggio peggiore; 20 quesiti; 8 categorie: vestirsi e lavarsi, alzarsi, mangiare, camminare, igiene, raggiungere oggetti, afferrare e attività.

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

^d SELECT-MONOTHERAPY

^e SELECT-EARLY

^f SELECT-COMPARE

^g confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX

^h confronto nominale $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo o MTX

ⁱ confronto nominale $p \leq 0,01$ upadacitinib vs adalimumab

Negli studi SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT e SELECT-COMPARE, il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato un miglioramento significativamente maggiore della durata media della rigidità articolare mattutina rispetto a placebo o MTX.

Negli studi clinici, i pazienti trattati con upadacitinib hanno riportato miglioramenti significativi nella qualità della vita riferita dal paziente, come misurato dal punteggio Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Summary rispetto al placebo e al MTX. Inoltre, i pazienti trattati con upadacitinib hanno riportato miglioramenti significativi nell'affaticamento, come misurato dal punteggio Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F), rispetto a placebo.

Artrite psoriasica

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in due studi di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, controllati con placebo, in pazienti di età pari o superiore a 18 anni con artrite psoriasica attiva da moderata a severa. Tutti i pazienti presentavano artrite psoriasica attiva da almeno 6 mesi in base ai Criteri di Classificazione per l'Artrite Psoriasica (CASPAR), almeno 3 articolazioni dolenti, almeno 3 articolazioni tumefatte e psoriasi a placche attiva o anamnesi di psoriasi a placche. In entrambi gli studi, l'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ACR20 alla settimana 12.

SELECT-PsA 1 è stato uno studio di 24 settimane su 1.705 pazienti che hanno mostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza ad almeno un DMARD non biologico. Al basale, 1.393 pazienti (82%) assumevano almeno un DMARD non biologico concomitante; 1.084 pazienti (64%) ricevevano solo MTX concomitante e 311 pazienti (18%) erano in monoterapia. I pazienti hanno ricevuto 15 mg o 30 mg di upadacitinib una volta al giorno, adalimumab o placebo. Alla settimana 24, tutti i pazienti

randomizzati al placebo sono passati al trattamento in cieco con 15 mg o 30 mg di upadacitinib una volta al giorno. Nello studio SELECT-PsA 1 è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a 5 anni.

SELECT-PsA 2 è stato uno studio di 24 settimane su 642 pazienti che avevano mostrato una risposta inadeguata o un'intolleranza ad almeno un DMARD biologico. Al basale, 296 pazienti (46%) assumevano almeno un DMARD non biologico concomitante, 222 pazienti (35%) ricevevano solo MTX concomitante e 345 pazienti (54%) erano in monoterapia. I pazienti hanno ricevuto 15 mg o 30 mg di upadacitinib una volta al giorno o placebo. Alla settimana 24, tutti i pazienti randomizzati al placebo sono passati al trattamento in cieco con 15 mg o 30 mg di upadacitinib una volta al giorno. Nello studio SELECT-PsA 2 è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a 3 anni.

Risposta clinica

In entrambi gli studi, una percentuale maggiore e statisticamente significativa di pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib ha ottenuto una risposta ACR20 rispetto al placebo alla settimana 12 (Tabella 7). Il tempo di insorgenza dell'efficacia è stato rapido tra le varie misurazioni, con risposte maggiori osservate già dalla settimana 2 per ACR20.

Il trattamento con 15 mg di upadacitinib ha portato a miglioramenti nei singoli componenti ACR, inclusi la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, le valutazioni globali di paziente e medico, HAQ-DI, la valutazione del dolore e hsCRP rispetto al placebo.

Nello studio SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg ha raggiunto la non inferiorità rispetto ad adalimumab nella percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta ACR20 alla settimana 12; tuttavia, non è stato possibile dimostrare la superiorità rispetto ad adalimumab.

In entrambi gli studi sono state osservate risposte coerenti in monoterapia o in combinazione con metotrexato per l'endpoint primario ed i principali endpoint secondari.

L'efficacia di upadacitinib 15 mg è stata dimostrata indipendentemente dai sottogruppi valutati tra cui IMC (Indice di Massa Corporea) al basale, hsCRP al basale e numero di DMARD non biologici precedenti (≤ 1 o >1).

Tabella 7: Risposta clinica in SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2

Studio	SELECT-PsA 1 DMARD-IR non-biologico			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 12	36 (32; 41)	71 (66; 75) ^f	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Differenza dal placebo (IC al 95%)	35 (28; 41) ^{d,e}		-	33 (24; 42) ^{d,e}	
Settimana 24	45 (40; 50)	73 (69; 78)	67 (63; 72)	20 (15; 26)	59 (53; 66)
Settimana 56		74 (70; 79)	69 (64; 73)		60 (53; 66)
ACR50, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 12	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)
Settimana 24	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)
Settimana 56		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)
ACR70, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 12	2 (1; 4)	16 (12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)
Settimana 24	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)

Settimana 56		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)
MDA, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 12	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)
Settimana 24	12 (9; 15)	37 (32; 41) ^e	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) ^e
Settimana 56		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
Risoluzione dell'entesite (LEI=0), % dei pazienti (IC al 95%)^a					
Settimana 12	33 (27; 39)	47 (42; 53)	47 (41; 53)	20 (14; 27)	39 (31; 47)
Settimana 24	32 (27; 39)	54 (48; 60) ^e	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
Settimana 56		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
Risoluzione della dattilite (LDI=0), % dei pazienti (IC al 95%)^b					
Settimana 12	42 (33; 51)	74 (66; 81)	72 (64; 80)	36 (24; 48)	64 (51; 76)
Settimana 24	40 (31; 48)	77 (69; 84)	74 (66; 82)	28 (17; 39)	58 (45; 71)
Settimana 56		75 (68; 82)	74 (66; 82)		51 (38; 64)
PASI75, % di pazienti (IC al 95%)^c					
Settimana 16	21 (16; 27)	63 (56; 69) ^e	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) ^e
Settimana 24	27 (21; 33)	64 (58; 70)	59 (52; 65)	19 (12; 26)	54 (45; 62)
Settimana 56		65 (59; 72)	61 (55; 68)		52 (44; 61)
PASI90, % di pazienti (IC al 95%)^c					
Settimana 16	12 (8; 17)	38 (32; 45)	39 (32; 45)	8 (4; 13)	35 (26; 43)
Settimana 24	17 (12; 22)	42 (35; 48)	45 (38; 52)	7 (3; 11)	36 (28; 44)
Settimana 56		49 (42; 56)	47 (40; 54)		41 (32; 49)
<p>Abbreviazioni: ACR20 (o 50 o 70) = miglioramento $\geq 20\%$ (o $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$) dell' American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; bDMARD = farmaco antireumatico biologico modificante la malattia; IR = responder inadeguato; MDA = attività minima di malattia; PASI75 (o 90) = miglioramento $\geq 75\%$ (o $\geq 90\%$) dello Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; UPA = upadacitinib</p> <p>I pazienti che hanno interrotto il trattamento randomizzato o che presentavano dati mancanti alla settimana di valutazione sono stati conteggiati come non responder nelle analisi. In relazione alla MDA, alla risoluzione dell'entesite ed alla risoluzione della dattilite alla settimana 24/56, i soggetti trattati con farmaco di salvataggio alla settimana 16 sono stati conteggiati come non responder nelle analisi.</p> <p>^a Nei pazienti con entesite al basale (rispettivamente n=241, 270 e 265 per SELECT-PSA 1 e rispettivamente n=144 e 133 per SELECT-PSA 2)</p> <p>^b Nei pazienti con dattilite al basale (rispettivamente n=126, 136 e 127 per SELECT-PSA 1 e rispettivamente n=64 e 55 per SELECT-PSA 2)</p> <p>^c Nei pazienti con psoriasi BSA $\geq 3\%$ al basale (rispettivamente n=211, 214 e 211 per SELECT-PSA 1 e rispettivamente n=131 e 130 per SELECT-PSA 2)</p> <p>^d Endpoint primario</p> <p>^e Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo</p> <p>^f Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs adalimumab (test di non inferiorità)</p>					

Risposta radiografica

Nello studio SELECT-PsA 1, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa in termini di variazione, rispetto al basale, del Total Sharp Score modificato (mTSS) e dei suoi componenti quali il punteggio di erosione e quello di assottigliamento dello spazio articolare, alla settimana 24.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato un'inibizione maggiore statisticamente significativa della progressione del danno articolare strutturale rispetto al placebo alla settimana 24 (Tabella 8). I punteggi di erosione e di assottigliamento dello spazio articolare sono risultati coerenti con i punteggi complessivi. La percentuale di pazienti senza progressione radiografica (variazione di mTSS $\leq 0,5$) è risultata maggiore con upadacitinib 15 mg rispetto al placebo alla settimana 24.

Tabella 8: Variazioni radiografiche in SELECT-PsA 1

Gruppo di trattamento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Total Sharp Score modificato, variazione media rispetto al basale (IC al 95%)			
Settimana 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) ^c	0,01 (-0,11; 0,13)
Settimana 56 ^a	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
Percentuale di pazienti senza progressione radiografica^b, % (IC al 95%)			
Settimana 24	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
Settimana 56 ^a	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Abbreviazioni: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
^a Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 56 sono ricavati mediante estrapolazione lineare			
^b Nessuna progressione definita in termini di variazione mTSS $\leq 0,5$			
^c Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo			

Risposta della funzione fisica e risultati correlati alla salute

Nello studio SELECT-PsA 1, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dal basale nella funzionalità fisica, come da valutazione dell'indice HAQ-DI alla settimana 12 (-0,42 [IC al 95%: -0,47; -0,37]) rispetto al placebo (-0,14 [IC al 95%: -0,18; -0,09]); il miglioramento nei pazienti trattati con adalimumab è stato pari a -0,34 (IC al 95%: -0,38; -0,29). Nello studio SELECT-PsA 2, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dal basale nell'HAQ-DI alla settimana 12 (-0,30 [IC al 95%: -0,37; -0,24]) rispetto al placebo (-0,10 [IC al 95%: -0,16; -0,03]). In entrambi gli studi, il miglioramento della funzionalità fisica si è mantenuto fino alla settimana 56.

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante SF-36v2. In entrambi gli studi, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento maggiore e statisticamente significativo rispetto al basale nel punteggio Physical Component Summary rispetto al placebo alla settimana 12. In entrambi gli studi, i miglioramenti rispetto al basale si sono mantenuti fino alla settimana 56.

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale in termini di affaticamento, misurato mediante il punteggio FACIT-F, alla settimana 12 rispetto al placebo. In entrambi gli studi, i miglioramenti rispetto al basale si sono mantenuti fino alla settimana 56.

Al basale, la spondilite psoriasica è stata riportata nel 31% e nel 34% dei pazienti rispettivamente dello studio SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2. I pazienti affetti da spondilite psoriasica trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti rispetto al basale nei punteggi dell'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) rispetto al placebo alla settimana 24. In entrambi gli studi, i miglioramenti rispetto al basale si sono mantenuti fino alla settimana 56.

Spondilite anchilosante

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo in pazienti di età pari o superiore a 18 anni con spondilite anchilosante attiva in base all'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 e al punteggio di Valutazione del Mal di Schiena Totale espresso dal Paziente (Patient's Assessment of Total Back Pain score) ≥ 4 . Nello studio è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a 2 anni.

SELECT-AXIS 1 è stato uno studio di 14 settimane su 187 pazienti affetti da spondilite anchilosante con risposta inadeguata ad almeno due Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) o intolleranza o controindicazione per i FANS e non precedentemente esposti ai DMARD biologici. Al basale, i pazienti presentavano sintomi di spondilite anchilosante per una media di 14,4 anni e circa il 16% dei pazienti assumeva un csDMARD concomitante. I pazienti hanno ricevuto 15 mg di upadacitinib una volta al giorno o placebo. Alla settimana 14, tutti i pazienti randomizzati al placebo sono passati al trattamento con 15 mg di upadacitinib una volta al giorno. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) alla settimana 14.

Risposta clinica

Nello studio SELECT-AXIS 1, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib ha ottenuto una risposta ASAS40 rispetto al placebo alla settimana 14 (Tabella 9). Una differenza numerica tra i gruppi di trattamento è stata osservata alla settimana 2 e la risposta è stata mantenuta fino alla settimana 64.

Il trattamento con upadacitinib 15 mg ha determinato miglioramenti nei singoli componenti ASAS (valutazione globale del paziente dell'attività della malattia, valutazione del mal di schiena totale, infiammazione e funzionalità) e altri parametri dell'attività della malattia, tra cui hsCRP, alla settimana 14 rispetto al placebo.

L'efficacia di upadacitinib 15 mg è stata dimostrata indipendentemente dai sottogruppi valutati, inclusi sesso, IMC al basale, durata dei sintomi della Spondilite Anchilosante (SA) e hsCRP al basale.

Tabella 9: Risposta clinica in SELECT-AXIS 1

Gruppo di trattamento	PBO	UPA 15 mg
N	94	93
ASAS40, % di pazienti (IC al 95%)^a		
Settimana 14	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)
Differenza dal placebo (IC al 95%)	26,1 (12,6; 39,5) ^{b,c}	
ASAS20, % di pazienti (IC al 95%)^a		
Settimana 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) ^e
Remissione Parziale ASAS, % di pazienti (IC al 95%)		
Settimana 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) ^e
BASDAI 50, % di pazienti (IC al 95%)		
Settimana 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) ^d
Variatione dell'ASDAS-CRP rispetto al basale (IC al 95%)		
Settimana 14	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) ^e
Malattia Inattiva ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)		
Settimana 14	0	16,1 (8,7; 23,6) ^e
Bassa Attività di Malattia ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)^f		
Settimana 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) ^e
Miglioramento Maggiore ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)		
Settimana 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) ^e
Abbreviazioni: ASAS20 (o ASAS40) = miglioramento $\geq 20\%$ (o $\geq 40\%$) dell'Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS-CRP = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PBO = placebo; UPA = upadacitinib ^a Una risposta ASAS20 (ASAS40) è definita come un miglioramento $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) e un miglioramento assoluto rispetto al basale di ≥ 1 (≥ 2) unità (intervallo da 0 a 10) in ≥ 3 domini su 4 (Valutazione Globale del Paziente, Mal di Schiena Totale, Funzionalità ed Infiammazione) e nessun peggioramento del potenziale dominio residuo (definito come peggioramento $\geq 20\%$ e ≥ 1 unità per ASAS20 o come peggioramento di > 0 unità per		

ASAS40).

^b Endpoint primario

^c Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,001$ upadacitinib vs placebo

^d Confronto corretto per la molteplicità $p \leq 0,01$ upadacitinib vs placebo

^e Confronto non corretto per la molteplicità

^f Analisi post-hoc non corretta per molteplicità

Per gli endpoint binari, i risultati alla settimana 14 si basano sull'analisi dei valori imputati ai non responder. Per gli endpoint continui, i risultati alla settimana 14 si basano sulla variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, utilizzando modelli misti per l'analisi delle misurazioni ripetute.

Risposta in termini di funzionalità fisica

I pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento significativo della funzionalità fisica rispetto al basale in confronto al placebo, come da valutazione mediante BASFI alla settimana 14.

Misurazione oggettiva dell'infiammazione

I segni di infiammazione sono stati valutati mediante Risonanza Magnetica (RM) ed espressi in termini di variazione rispetto al basale del punteggio SPARCC per la colonna vertebrale. Alla settimana 14, è stato osservato un miglioramento significativo dei segni infiammatori a carico della colonna vertebrale nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg rispetto al placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con RINVOQ in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per artrite idiopatica cronica (comprese artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite e artrite idiopatica giovanile) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le esposizioni plasmatiche a upadacitinib sono proporzionali alla dose nell'intervallo di dosaggio terapeutico. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro 4 giorni con accumulo minimo dopo somministrazioni multiple una volta al giorno.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di upadacitinib formulazione a rilascio prolungato, upadacitinib è assorbito con una T_{max} mediana da 2 a 4 ore. La co-somministrazione di upadacitinib con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulle esposizioni a upadacitinib (aumento di AUC del 29% e C_{max} del 39%). Negli studi clinici, upadacitinib è stato somministrato indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 4.2). *In vitro*, upadacitinib è un substrato per i trasportatori di efflusso P-gp e BCRP.

Distribuzione

Upadacitinib è legato per il 52% alle proteine plasmatiche. Upadacitinib si distribuisce in modo simile tra le componenti plasmatiche e cellulari del sangue, come indicato dal rapporto sangue/plasma di 1,0.

Metabolismo

Il metabolismo di upadacitinib è mediato dal CYP3A4 con un potenziale contributo minore dal CYP2D6. L'attività farmacologica di upadacitinib è attribuita alla molecola madre. In uno studio umano con radiomarcatura, upadacitinib immutato ha rappresentato il 79% della radioattività plasmatica totale, mentre il principale metabolita (prodotto della mono-ossidazione seguita dalla

glucuronidazione) ha rappresentato il 13% della radioattività plasmatica totale. Non sono stati identificati metaboliti attivi per upadacitinib.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una singola dose di soluzione a rilascio immediato [¹⁴C]-upadacitinib, upadacitinib è stato eliminato principalmente come sostanza immodificata nelle urine (24%) e nelle feci (38%). Circa il 34% della dose di upadacitinib è stato escreto come metaboliti. L'emivita media di eliminazione terminale di upadacitinib variava da 9 a 14 ore.

Compromissione renale

La compromissione renale non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a upadacitinib. L'AUC di upadacitinib è risultata maggiore del 18%, 33% e 44% rispettivamente nei soggetti con compromissione renale lieve (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 60 a 89 mL/min/1,73 m²), moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a 59 mL/min/1,73 m²) e severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 15 a 29 mL/min/1,73 m²), rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. La C_{max} di upadacitinib è risultata simile nei soggetti con funzionalità renale normale e compromessa.

Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) e moderata (Child-Pugh B) non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a upadacitinib. L'AUC di upadacitinib è risultata più alta del 28% e del 24% rispettivamente nei soggetti con compromissione epatica lieve e moderata, in confronto ai soggetti con funzionalità epatica normale. La C_{max} di upadacitinib è rimasta invariata nei soggetti con compromissione epatica lieve ed è risultata maggiore del 43% nei soggetti con compromissione epatica moderata rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Upadacitinib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di upadacitinib non è stata ancora valutata in una popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

Fattori intrinseci

Età, sesso, peso corporeo, razza ed etnia non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a upadacitinib. La farmacocinetica di upadacitinib è coerente tra i pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica.

In uno studio di 2 anni sulla carcinogenicità nei ratti Sprague-Dawley, upadacitinib, a esposizioni (basate sull'AUC) pari a circa 4 e 10 volte la dose clinica di 15 mg non è risultato cancerogeno nei ratti Sprague-Dawley maschi e femmine. Upadacitinib non è risultato cancerogeno in uno studio di 26 settimane sulla carcinogenicità su topi transgenici CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

Upadacitinib non è risultato mutageno o genotossico in base a risultati di test *in vitro* e *in vivo* per mutazioni genetiche e aberrazioni cromosomiche.

In uno studio su fertilità e sviluppo embrionale precoce, upadacitinib non ha avuto effetti sulla fertilità nei ratti maschi o femmine a dosi fino a 50 mg/kg/die nei maschi e 75 mg/kg/die nelle femmine. Gli aumenti correlati alla dose nei riassorbimenti fetali associati a perdite post-impianto a 25 e 75 mg/kg/

die in questo studio nei ratti sono stati attribuiti agli effetti sullo sviluppo/teratogeni di upadacitinib. Upadacitinib è risultato teratogeno sia nei ratti sia nei conigli. In uno studio sullo sviluppo pre-/postnatale nei ratti, non sono stati rilevati effetti materni, sul parto, sull'allattamento o sul comportamento materno, né sulla prole.

In seguito alla somministrazione di upadacitinib in ratti in allattamento, le concentrazioni di upadacitinib nel latte nel tempo sono risultate generalmente parallele a quelle nel plasma, con un'esposizione all'incirca 30 volte maggiore nel latte rispetto al plasma materno. Circa il 97% delle sostanze correlate al farmaco nel latte era costituito da farmaco immodificato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa:

Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Mannitolo
Acido tartarico
Silice, colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Alcol polivinilico
Macrogol
Talco
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Comprese a rilascio prolungato in blister: 2 anni
Comprese a rilascio prolungato in flaconi: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nel blister o nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister calendario in polivinilcloruro/polietilene/policlorotrifluoroetilene - alluminio in confezioni contenenti 28 o 98 compresse a rilascio prolungato o confezioni multiple contenenti 84 (3 confezioni da 28) compresse a rilascio prolungato.

Flaconi in HDPE con essiccante e tappo in polipropilene in scatola contenente 30 compresse a rilascio prolungato.

Dimensioni della confezione: 1 flacone (30 compresse a rilascio prolungato) o 3 flaconi (90 compresse a rilascio prolungato).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

e

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV, Zwolle
PAESI BASSI

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di RINVOQ in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto ed il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

L'obiettivo del programma è quello di aumentare la consapevolezza di medici e pazienti sui rischi di infezioni gravi ed opportunistiche inclusi tubercolosi, herpes zoster, malformazione fetale (rischio per la gravidanza), MACE e eventi tromboembolici (TEV) e su come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurarsi che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato RINVOQ, tutti gli operatori sanitari ed i pazienti/coloro che si prendono cura dei pazienti che potrebbero prescrivere, dispensare o usare RINVOQ abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida per gli operatori sanitari
- Scheda di Allerta per il Paziente (SAP)

La Guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Testo introduttivo generale che indica che l'opuscolo per gli operatori sanitari contiene informazioni importanti per supportare la discussione con i pazienti quando si prescrive upadacitinib.
- L'opuscolo deve fornire, inoltre, informazioni sulle misure che possono essere adottate per ridurre il rischio del paziente su aspetti chiave della sicurezza di upadacitinib.
- Testo per gli operatori sanitari per informare i pazienti sulla importanza della SAP
- *Rischio di infezioni gravi ed opportunistiche tra cui la tubercolosi*
 - Testo sul rischio di infezioni durante il trattamento con upadacitinib
 - Dettagli su come ridurre il rischio di infezione con specifiche misure cliniche (quali parametri di laboratorio devono essere presi in considerazione prima di iniziare upadacitinib, screening per la tubercolosi, immunizzazione dei pazienti in accordo alle linee guida locali ed interruzione di upadacitinib se si sviluppa un'infezione)
 - Testo sull'evitare i vaccini vivi (ad es. Zostavax) prima e durante il trattamento con upadacitinib
 - Dettagli per avvisare i pazienti sui segni/sintomi di un'infezione e renderli consapevoli, in modo che possano consultare rapidamente un medico.
- *Rischio di herpes zoster*
 - Testo sul rischio di herpes zoster durante il trattamento di upadacitinib
 - Dettagli per avvisare i pazienti sui segni/sintomi di un'infezione e renderli consapevoli, in modo che possano consultare rapidamente un medico.
- *Rischio di malformazione fetale*
 - Testo sulla teratogenicità di upadacitinib negli animali
 - Dettagli su come ridurre il rischio di esposizione durante la gravidanza per le donne potenzialmente fertili sulla base di quanto riportato di seguito: upadacitinib è controindicato durante la gravidanza, le donne potenzialmente fertili devono essere avvisate del fatto che devono utilizzare misure contraccettive efficaci sia durante il trattamento che nelle 4 settimane successive all'ultima dose di upadacitinib, e avvisare le pazienti di informare immediatamente il medico se pensano di essere incinte o se la gravidanza è confermata.

- *Rischio di MACE*
 - Testo sul maggior rischio di MACE nei pazienti con malattie infiammatorie immunomediate e sulla necessità di considerare i fattori di rischio cardiovascolari (CV) tipici (ad es. ipertensione, iperlipidemia) quando si trattano i pazienti
 - Testo sul rischio di MACE durante il trattamento con upadacitinib
 - Testo sul rischio di iperlipidemia durante la terapia con upadacitinib
 - Dettagli sul monitoraggio dei livelli di lipidi e sulla gestione di livelli elevati di lipidi in accordo alle linee guida cliniche
- *Rischio di eventi tromboembolici (TEV)*
 - Esempi di fattori di rischio che potrebbero aumentare il rischio di TEV in un paziente e per il quale è necessaria cautela quando si usa upadacitinib.
 - Testo sul rischio di TEV durante il trattamento di upadacitinib
 - Testo sulla necessità di interrompere upadacitinib, di effettuare una valutazione e di attuare un trattamento appropriato per TEV se si sviluppano caratteristiche cliniche di trombosi venosa profonda o embolia polmonare
- Istruzioni su come accedere alle informazioni digitali per gli operatori sanitari
- Istruzioni su dove segnalare gli eventi avversi

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Foglio Illustrativo per il paziente
- Una Scheda di Allerta per il Paziente
- **La Scheda di Allerta per il Paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Dati di contatto del medico prescrittore di upadacitinib
 - Testo che indica che il paziente deve portare con sé la SAP in qualsiasi momento e deve mostrarla agli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure (ovvero, prescrittori non di upadacitinib, operatori sanitari di pronto soccorso, ecc.)
 - Descrizione dei segni/sintomi delle infezioni di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo che possa chiedere consiglio al proprio operatore sanitario:
 - Testo per informare i pazienti e gli operatori sanitari sul rischio di vaccini vivi se somministrati durante la terapia con upadacitinib
 - Descrizione dei rischi specifici per informare il paziente e gli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure, tra cui:
 - Aumento dei lipidi plasmatici e necessità di monitoraggio e trattamento ipolipemizzante
 - Un promemoria sull'uso della contraccezione, che indica che upadacitinib è controindicato durante la gravidanza e di informare i propri operatori sanitari in caso di gravidanza durante l'assunzione di upadacitinib
 - Descrizione dei segni/sintomi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare di cui il paziente deve essere a conoscenza per poter consultare un operatore sanitario.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola blister (scatola singola)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
upadacitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.

Codice QR da includere

Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1404/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

rinvio

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola esterna per confezione multipla da 84 compresse (con Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
upadacitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 84 (3 confezioni da 28) compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.

Codice QR da includere

Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1404/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

rinvio

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola intermedia di confezione multipla da 84 compresse (senza Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
upadacitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse a rilascio prolungato.
Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.

Codice QR da includere

Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1404/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

rinvio

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola esterna da 98 compresse

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
upadacitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse a rilascio prolungato.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.

Codice QR da includere

Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1404/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

rinvio

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola interna da 49 compresse (per la confezione da 98)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
upadacitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

49 compresse a rilascio prolungato.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.

Codice QR da includere

Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1404/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

rinvio

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
upadacitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie (come logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun. mar. mer. gio. ven. sab. dom.

PC

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola per flacone (confezione da 30 e 90)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
upadacitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato
90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera. Non ingerire l'essiccante.

Codice QR da includere

Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

rinvio

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato
upadacitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera. Non ingerire l'essiccante.

Importante da aprire

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie (come logo)

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato upadacitinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è RINVOQ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere RINVOQ
3. Come prendere RINVOQ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare RINVOQ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è RINVOQ e a cosa serve

RINVOQ contiene il principio attivo upadacitinib ed appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della Janus chinasi. RINVOQ aiuta a ridurre l'infiammazione riducendo l'attività di un enzima presente nell'organismo e chiamato "Janus chinasi".

RINVOQ è utilizzato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:

- Artrite Reumatoide
- Artrite Psoriasica
- Spondilite Anchilosante

Artrite Reumatoide

RINVOQ è utilizzato per trattare gli adulti affetti da artrite reumatoide. L'artrite reumatoide è una malattia che causa l'infiammazione delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide attiva da moderata a grave, è possibile che le vengano prescritti prima altri medicinali, uno dei quali sarà solitamente metotrexato. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, le verrà prescritto RINVOQ da solo o in associazione con metotrexato per il trattamento dell'artrite reumatoide.

RINVOQ può aiutare a ridurre il dolore, la rigidità e il gonfiore delle articolazioni, ridurre la stanchezza e può, inoltre, rallentare i danni alle ossa ed alla cartilagine delle articolazioni. Questi effetti possono facilitare le normali attività quotidiane e quindi migliorare la qualità della vita.

Artrite Psoriasica

RINVOQ è utilizzato per trattare gli adulti affetti da artrite psoriasica. L'artrite psoriasica è una malattia che causa infiammazione delle articolazioni e psoriasi. Se soffre di artrite psoriasica attiva, è

possibile che le vengano prescritti prima altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, le verrà prescritto RINVOQ da solo o in associazione con metotrexato per il trattamento dell'artrite psoriasica.

RINVOQ può contribuire a ridurre il dolore, la rigidità e il gonfiore all'interno e attorno alle articolazioni, il dolore e la rigidità della colonna vertebrale, l'eruzione cutanea psoriasica e la stanchezza, oltre a rallentare i danni alle ossa e alla cartilagine delle articolazioni. Questi effetti possono agevolare le normali attività quotidiane e quindi migliorare la qualità della vita.

Spondilite anchilosante

RINVOQ è utilizzato per trattare gli adulti affetti da spondilite anchilosante. La spondilite anchilosante è una malattia che causa principalmente infiammazione a carico della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante attiva, è possibile che le vengano prescritti prima altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, le verrà prescritto RINVOQ per il trattamento della spondilite anchilosante.

RINVOQ può contribuire a ridurre il mal di schiena, la rigidità e l'infiammazione della colonna vertebrale. Questi effetti possono agevolare le normali attività quotidiane e quindi migliorare la qualità della vita.

2. Cosa deve sapere prima di prendere RINVOQ

Non prenda RINVOQ

- se è allergico a upadacitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha un'infezione grave (come polmonite o infezione batterica della pelle)
- se ha la tubercolosi attiva (TB)
- se ha gravi problemi al fegato
- in caso di gravidanza (vedere paragrafo Gravidanza, allattamento e contraccezione)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima e durante il trattamento con RINVOQ se:

- ha un'infezione (febbre, sudorazione o brividi, affanno, pelle calda, arrossata o dolente o ulcere sul corpo, sensazione di stanchezza, tosse, sensazione di bruciore quando urina o se urina più frequentemente del normale, forte mal di testa con irrigidimento del collo), o se ha mai avuto un'infezione che continua a ripresentarsi - RINVOQ può ridurre la capacità dell'organismo di combattere le infezioni e quindi può causare il peggioramento di un'infezione esistente o aumentare la probabilità di contrarre una nuova infezione
- ha avuto la tubercolosi o è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Il medico la sottoporrà a test per la tubercolosi prima di iniziare il trattamento con RINVOQ e potrebbe ripetere il test durante il trattamento
- ha avuto un'infezione da herpes zoster virus (fuoco di Sant'Antonio), perché RINVOQ potrebbe permetterne la ricomparsa. Informi il medico se manifesta un'eruzione cutanea dolorosa con comparsa di vescicole, in quanto queste possono essere segni di infezione da herpes zoster virus
- ha mai avuto l'epatite B o C
- ha recentemente avuto o sta pianificando una vaccinazione (immunizzazione) - questo perché i vaccini vivi non sono raccomandati durante l'utilizzo di RINVOQ
- ha un cancro - perché il medico dovrà decidere se può ancora assumere RINVOQ
- è ad alto rischio di sviluppare cancro della cute, il medico può raccomandare misure preventive come regolari esami della cute durante l'assunzione di RINVOQ. Si rivolga al medico se si sviluppa una nuova lesione o se nota variazioni nell'aspetto di una zona cutanea. Alcuni pazienti trattati con RINVOQ hanno sviluppato cancro della cute
- ha problemi al cuore, pressione alta del sangue o colesterolo alto
- il fegato non funziona come dovrebbe

- ha avuto coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare). Informi il medico se presenta una gamba gonfia e dolente, dolore al torace o affanno, in quanto questi possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene.

Esami del sangue

Dovrà sottoporsi a esami del sangue prima di iniziare a prendere RINVOQ o durante la terapia. Lo scopo di tali esami è verificare la presenza di un basso numero di globuli rossi (anemia), un basso numero di globuli bianchi (neutropenia o linfopenia), un alto contenuto di grassi nel sangue (colesterolo) o livelli elevati di enzimi epatici. Gli esami hanno lo scopo di accertare che il trattamento con RINVOQ non causi problemi.

Bambini e adolescenti

L'utilizzo di RINVOQ non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni, poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e RINVOQ

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché alcuni medicinali possono ridurre l'efficacia di RINVOQ o aumentare il rischio di effetti indesiderati. È molto importante informare il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali per il trattamento di infezioni fungine (come itraconazolo, posaconazolo o voriconazolo)
- medicinali per il trattamento di infezioni batteriche (come claritromicina)
- medicinali per il trattamento della sindrome di Cushing (come ketoconazolo)
- medicinali per il trattamento della tubercolosi (come rifampicina)
- medicinali per il trattamento di convulsioni o crisi epilettiche (come fenitoina)
- medicinali che influenzano il sistema immunitario (come azatioprina, ciclosporina e tacrolimus)

Se assume uno dei medicinali sopra descritti o non è sicuro, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere RINVOQ.

Gravidanza, allattamento e contraccezione

Gravidanza

RINVOQ non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Se sta allattando o sta pianificando di allattare, si rivolga al medico prima di assumere questo medicinale. Non deve usare RINVOQ durante l'allattamento poiché non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Deve decidere insieme al medico se allattare o assumere RINVOQ. Non deve fare entrambe le cose.

Contracezione

Se lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace per evitare una gravidanza durante l'assunzione di RINVOQ e per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose di RINVOQ. Se rimane incinta durante questo periodo, deve rivolgersi immediatamente al medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

RINVOQ non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come prendere RINVOQ

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 15 mg una volta al giorno.

- Deglutisca la compressa intera con acqua. Non divida, non frantumi, non mastichi e non rompa la compressa prima di ingoiarla, in quanto ciò potrebbe modificare la quantità di medicinale che passa nell'organismo.
- Per ricordarsi più facilmente di prendere RINVOQ, lo assuma ogni giorno alla stessa ora.
- Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.
- Non ingerire l'essiccante.

Se prende più RINVOQ di quanto deve

Se prende più RINVOQ di quanto deve, contatti il medico. Potrebbe manifestare alcuni degli effetti indesiderati elencati nel paragrafo 4.

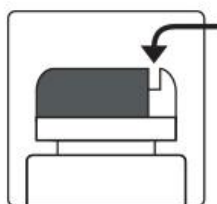
Se dimentica di prendere RINVOQ

- Se dimentica una dose, la prenda non appena se ne ricorda.
- Se dimentica la dose per un giorno intero, salti la dose dimenticata e, il giorno seguente, prenda solo una singola dose come al solito.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose precedente.

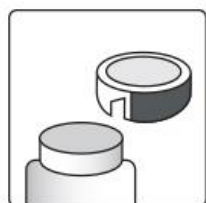
Se interrompe il trattamento con RINVOQ

Non interrompa il trattamento con RINVOQ a meno che non sia il medico a dirle di farlo.

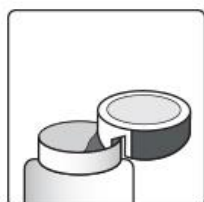
Come aprire il flacone



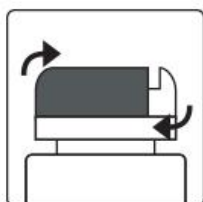
Strumento per tagliare la pellicola - sul tappo del flacone



1. Come forare la pellicola
1a. Rimuova il tappo dal flacone premendo verso il basso e, continuando a premere, ruoti il tappo in senso antiorario.
1b. Capovolga il tappo e posizioni lo strumento per il taglio vicino al bordo della pellicola.



2. Prema verso il basso per praticare un foro nella pellicola e muova lo strumento da taglio lungo il bordo della pellicola per continuare a tagliarla.



3. Dopo aver assunto la compressa, rimetta il tappo e chiuda il flacone.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, RINVOQ può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Si rivolga al medico o richieda immediatamente assistenza medica in caso di segni di infezione come:

- fuoco di Sant'Antonio o eruzione cutanea dolorosa con vescicole (herpes zoster virus) - comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
- infezione polmonare (polmonite), che può causare affanno, febbre e tosse grassa con muco - non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

Altri effetti indesiderati

Si rivolga al medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezioni della gola e del naso

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- tosse
- febbre
- herpes alle labbra (herpes simplex virus)
- sensazione di malessere allo stomaco (nausea)
- aumento di un enzima chiamato creatina chinasi, rilevato mediante gli esami del sangue
- basso numero di globuli bianchi, rilevato mediante gli esami del sangue
- aumento dei livelli di colesterolo (un tipo di grasso nel sangue), rilevato mediante gli esami del sangue
- aumento dei livelli di enzimi epatici, rilevato mediante gli esami del sangue (segno di problemi al fegato)
- aumento di peso
- acne

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- candidosi in bocca (macchie bianche in bocca)
- aumento dei livelli di trigliceridi (un tipo di grasso nel sangue) rilevato mediante gli esami del sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare RINVOQ

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister dopo "EXP" e sulla scatola dopo "Scad."

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nel blister originale o nel flacone con il tappo ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene RINVOQ

- Il principio attivo è upadacitinib. Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 15 mg di upadacitinib (come upadacitinib emiidrato).
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, mannitolo, acido tartarico, ipromellosa, silice colloidale anidra, magnesio stearato.
 - Film di rivestimento: alcol polivinilico, macrogol, talco, titanio diossido, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di RINVOQ e contenuto della confezione

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato sono compresse viola, oblunghe, biconvesse con impresso 'a15' su un lato.

Le compresse sono fornite in blister o flaconi.

RINVOQ è disponibile in confezioni contenenti 28 o 98 compresse a rilascio prolungato e in confezioni multiple da 84 comprendenti 3 scatole, ciascuna contenente 28 compresse a rilascio prolungato.

Ogni blister calendario contiene 7 compresse.

RINVOQ è disponibile in flaconi con essiccante contenenti 30 compresse a rilascio prolungato, ogni confezione contiene 1 flacone (confezione da 30 compresse) o 3 flaconi (confezione da 90 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Produttore

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

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +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

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 Polska 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 Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Informazioni dettagliate ed aggiornate su questo prodotto sono disponibili scansionando con uno smartphone il codice QR riportato di seguito o sulla scatola esterna. Le stesse informazioni sono disponibili anche al seguente URL: www.rinvoq.eu.

Codice QR da includere

Per ascoltare o richiedere una copia di questo foglio illustrativo in <Braille> , <caratteri grandi di stampa> o <audio> , si prega di rivolgersi al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.