

**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  
RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

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

RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 30 mg di upadacitinib.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa a rilascio prolungato

RINVOQ 15 mg compresse 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.

RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato di colore rosso, dimensioni 14 x 8 mm, forma oblunga e biconvessa, con impresso 'a30' 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.

### Dermatite atopica

RINVOQ è indicato nel trattamento della dermatite atopica da moderata a severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni eleggibili alla terapia sistemica.

## **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

#### Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante

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.

#### Dermatite atopica

##### Adulti

La dose raccomandata di upadacitinib è di 15 mg o 30 mg una volta al giorno in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente.

- Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia.
- Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere appropriata per i pazienti con una risposta inadeguata alla dose di 15 mg una volta al giorno.
- Per la terapia di mantenimento deve essere considerata la dose efficace più bassa.

Per i pazienti di età  $\geq 65$  anni, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno.

##### Adolescenti (da 12 a 17 anni di età)

Per gli adolescenti di peso pari o superiore a 30 kg, la dose raccomandata di upadacitinib è di 15 mg una volta al giorno.

##### *Terapie topiche concomitanti*

Upadacitinib può essere usato con o senza corticosteroidi topici. Gli inibitori topici della calcineurina possono essere usati nelle aree sensibili come il viso, il collo e le aree intertriginose e genitali.

È necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con upadacitinib in qualsiasi paziente che non mostri alcuna evidenza di beneficio terapeutico dopo 12 settimane di trattamento.

### Inizio del trattamento

Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con una conta assoluta dei linfociti (ALC, *Absolute Lymphocyte Count*) < 0,5 x 10<sup>9</sup> cellule/L, con una conta assoluta dei neutrofilo (ANC, *Absolute Neutrophil Count*) < 1 x 10<sup>9</sup> cellule/L 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**

<b>Valore di laboratorio</b>	<b>Azione</b>	<b>Linee guida per il monitoraggio</b>
Conta assoluta dei neutrofilo (ANC)	Il trattamento deve essere interrotto se la ANC è < 1 x 10 <sup>9</sup> cellule/L e può essere ripreso quando la ANC ritorna al di sopra di tale valore	Valutare al basale e in seguito non più tardi di 12 settimane dopo l'inizio del trattamento. Successivamente, valutare in base alla gestione del singolo paziente.
Conta assoluta dei linfociti (ALC)	Il trattamento deve essere interrotto se la ALC è < 0,5 x 10 <sup>9</sup> cellule/L 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	Valutare al basale e successivamente in base alla gestione ordinaria del paziente.
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*

Per la dermatite atopica, non sono raccomandate dosi superiori a 15 mg una volta al giorno nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.8).

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 15 mg una volta al giorno deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa. Upadacitinib 30 mg una volta al giorno non è raccomandato 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 di età inferiore a 12 anni con dermatite atopica non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili. Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica negli adolescenti di peso < 40 kg (vedere paragrafo 5.2).

La sicurezza e l'efficacia di RINVOQ nei bambini e negli adolescenti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante 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. Al fine di garantire che l'intera dose venga assunta in modo corretto, le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere divise, frantumate o masticate.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità 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 criptococchi.

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). Il rischio di herpes zoster sembra essere maggiore nei pazienti giapponesi trattati con upadacitinib. 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 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 (vedere paragrafo 5.1 per i dati sull'utilizzo concomitante del vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato inattivato (13-valente, adsorbito) con upadacitinib).

## 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 dose-dipendente 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 15 mg una volta al giorno deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti a un trattamento cronico con potenti inibitori del CYP3A4. Upadacitinib 30 mg una volta al giorno non è raccomandato nei pazienti sottoposti a un trattamento cronico con potenti inibitori del CYP3A4. Devono essere considerate alternative ai medicinali 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 in soggetti sani ha avuto un effetto limitato sulle esposizioni plasmatiche a midazolam (substrato sensibile per il CYP3A4) (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 CYP3A4. 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. I pazienti pediatrici di sesso femminile e/o i loro genitori/caregiver devono essere informati sulla necessità di contattare il medico curante qualora la paziente manifesti il menarca durante il trattamento con 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

Negli studi clinici controllati con placebo sull'artrite reumatoide, sull'artrite psoriasica e sulla spondilite anchilosante, le reazioni avverse più comunemente riportate ( $\geq 2\%$  dei pazienti in almeno una delle indicazioni con il tasso più elevato tra le indicazioni presentate) con upadacitinib 15 mg sono state infezioni delle vie respiratorie superiori (19,5%), innalzamento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK) nel sangue (8,6%), innalzamento dei livelli di alanina transaminasi (4,3%), bronchite (3,9%), nausea (3,5%), tosse (2,2%), innalzamento dei livelli di aspartato transaminasi (2,2%) e ipercolesterolemia (2,2%).

Negli studi clinici controllati con placebo sulla dermatite atopica, le reazioni avverse più comunemente riportate ( $\geq 2\%$  dei pazienti) con upadacitinib 15 mg o 30 mg sono state infezione delle vie respiratorie superiori (25,4%), acne (15,1%), herpes simplex (8,4%), cefalea (6,3%), innalzamento dei livelli di CPK (5,5%), tosse (3,2%), follicolite (3,2%), dolore addominale (2,9%), nausea (2,7%), neutropenia (2,3%), piressia (2,1%) e influenza (2,1%).

Le reazioni avverse gravi più comuni sono state le infezioni gravi (vedere paragrafo 4.4).

Il profilo di sicurezza di upadacitinib nel trattamento a lungo termine è risultato generalmente simile al profilo di sicurezza osservato durante il periodo di controllo con placebo per tutte le indicazioni.

##### 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Le frequenze riportate nella Tabella 2 si basano sulle incidenze più elevate di reazioni avverse riportate con RINVOQ 15 mg negli studi clinici sulla patologia reumatologica e sulla dermatite atopica, o con RINVOQ 30 mg negli studi clinici sulla dermatite atopica. Qualora siano state osservate differenze notevoli nella frequenza tra le varie indicazioni, tali differenze sono indicate nelle note sotto la tabella.

**Tabella 2. Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori (URTI) <sup>a</sup>	Bronchite <sup>a,b</sup> Herpes zoster Herpes simplex <sup>a</sup> Follicolite Influenza	Infezione polmonare Candidiasi orale
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Neutropenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipercolesterolemia <sup>b</sup>	Ipertrigliceridemia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale <sup>a</sup> Nausea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne <sup>c</sup>	Orticaria <sup>c</sup>	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Piressia	
Esami diagnostici		CPK ematica aumentata ALT aumentata <sup>b</sup> AST aumentata <sup>b</sup> Peso aumentato	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
<p><sup>a</sup> Presentato come termine raggruppato</p> <p><sup>b</sup> Negli studi clinici sulla dermatite atopica, la frequenza di bronchite, ipercolesterolemia, aumento delle ALT e aumento delle AST è risultata non comune.</p> <p><sup>c</sup> Negli studi sulla patologia reumatologica, la frequenza è risultata comune per l'acne e non comune per l'orticaria.</p>			

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Artrite reumatoide

*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.

#### *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.

Il tasso a lungo termine di herpes zoster per il gruppo trattato con 15 mg di upadacitinib in tutti e cinque gli studi clinici di fase 3 è stato di 3,7 eventi per 100 pazienti-anno. La maggior parte degli eventi di herpes zoster ha riguardato un singolo dermatoma ed era non grave.

#### *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)  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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.

#### *Aumento dei lipidi*

Il trattamento con 15 mg di upadacitinib è stato associato ad aumenti 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  $1 \times 10^9$  cellule/L 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  $< 1 \times 10^9$  cellule/L (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. 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-anno e 1,3 eventi per 100 pazienti-anno) 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.

### *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.

### *Dermatite atopica*

#### *Infezioni*

Nel periodo controllato con placebo degli studi clinici, la frequenza delle infezioni nell'arco di 16 settimane nei gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stata rispettivamente del 39% e del 43% rispetto al 30% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni a lungo termine per i gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stato rispettivamente di 98,5 e 109,6 eventi per 100 pazienti-anno.

Negli studi clinici controllati con placebo, la frequenza delle infezioni gravi nell'arco di 16 settimane nei gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stata rispettivamente dello 0,8% e dello 0,4%

rispetto allo 0,6% del gruppo placebo. Il tasso di infezioni gravi a lungo termine per i gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stato rispettivamente di 2,3 e 2,8 eventi per 100 pazienti-anno.

#### *Infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi)*

Nel periodo controllato con placebo degli studi clinici, tutte le infezioni opportunistiche riportate (escluse la TB e l'herpes zoster) erano eczema *herpeticum*. La frequenza dell'eczema *herpeticum* nell'arco di 16 settimane nei gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stata rispettivamente dello 0,7% e dello 0,8% rispetto allo 0,4% nel gruppo placebo. Il tasso di eczema *herpeticum* a lungo termine per i gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stato rispettivamente di 1,6 e 1,8 eventi per 100 pazienti-anno. È stato riportato un caso di candidiasi esofagea con upadacitinib 30 mg.

Il tasso di herpes zoster a lungo termine per i gruppi trattati con 15 mg e 30 mg di upadacitinib è stato rispettivamente di 3,5 e 5,2 eventi per 100 pazienti-anno. La maggior parte degli eventi di herpes zoster ha riguardato un singolo dermatoma ed erano non gravi.

#### *Anomalie di laboratorio*

Le variazioni dose-dipendenti dell'aumento delle ALT e/o delle AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ), dei parametri lipidici, dei valori di CPK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) e della neutropenia ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  cellule/L) associate al trattamento con upadacitinib sono state simili a quelle osservate negli studi clinici sulla patologia reumatologica.

Negli studi sulla dermatite atopica sono stati osservati piccoli aumenti del colesterolo LDL dopo la settimana 16.

#### Anziani

Esistono dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni con dermatite atopica, nei quali complessivamente è stato osservato un tasso più elevato di eventi avversi con la dose di 30 mg di upadacitinib rispetto alla dose di 15 mg.

#### Popolazione pediatrica

Negli studi di fase 3 è stato trattato un totale di 343 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da dermatite atopica, di cui 167 sono stati esposti alla dose di 15 mg. Il profilo di sicurezza di upadacitinib 15 mg negli adolescenti è stato simile a quello rilevato negli adulti. La sicurezza e l'efficacia della dose di 30 mg negli adolescenti sono ancora in fase di studio.

#### 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

Upadacitinib è un inibitore selettivo e reversibile delle Janus chinasi (JAK). Le 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.

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. La dermatite atopica è causata da citochine pro-infiammatorie (tra cui IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 e IFN- $\gamma$ ) che trasducono segnali attraverso la via JAK1. L'inibizione di JAK1 con upadacitinib riduce la segnalazione di molti mediatori responsabili di segni e sintomi della dermatite atopica quali lesioni cutanee eczematose e prurito.

#### 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.

#### *Studio sul vaccino*

L'influenza di upadacitinib sulla risposta umorale a seguito della somministrazione del vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato inattivato (13-valente, adsorbito) è stata valutata in 111 pazienti affetti da artrite reumatoide in trattamento stabile con upadacitinib 15 mg (n=87) o 30 mg (n=24). Il 97% dei pazienti (n=108) era in trattamento concomitante con metotrexato. L'endpoint primario è stato la proporzione di pazienti con risposta umorale soddisfacente definita come un aumento  $\geq 2$  volte della concentrazione di anticorpi in almeno 6 su 12 antigeni pneumococcici (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, e 23F) dal basale alla settimana 4. I risultati alla settimana 4 hanno

dimostrato una risposta umorale soddisfacente nel 67,5% (IC al 95%: 57,4; 77,5) e nel 56,5% (IC al 95%: 36,3; 76,8) dei pazienti in trattamento rispettivamente con upadacitinib 15 mg e 30 mg.

### 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 di upadacitinib o placebo 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**

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



SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1.629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Placebo</li> <li>• Adalimumab 40 mg</li> </ul> <p>Con terapia di fondo con MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpoint primario: remissione clinica (DAS28-CRP) alla settimana 12</li> <li>• Bassa attività di malattia (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Bassa attività di malattia (DAS28-CRP) vs adalimumab</li> <li>• Progressione radiografica (mTSS)</li> <li>• Funzione fisica (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Bassa attività di malattia (CDAI)</li> <li>• Rigidità mattutina</li> <li>• FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Con terapia di fondo con csDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpoint primario: bassa attività di malattia (DAS28-CRP) alla settimana 12</li> <li>• ACR20</li> <li>• Funzione fisica (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>

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

<sup>a</sup> I pazienti erano naïve a MTX o non ricevevano più di 3 dosi settimanali di MTX

<sup>b</sup> I pazienti hanno manifestato una risposta inadeguata a MTX

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> 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

<sup>e</sup> 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-Naïve		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											
<b>LDA DAS28-CRP ≤3,2 (% di pazienti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP &lt;2,6 (% di pazienti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% di pazienti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% di pazienti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		
48	43	63 <sup>g</sup>						49 <sup>i</sup>	40		
<b>ACR70 (% di pazienti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤ 10 (% di pazienti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		

Abbreviazioni: ACR20 (o 50 o 70) = miglioramento dell'American College of Rheumatology  $\geq 20\%$  (o  $\geq 50\%$  o  $\geq 70\%$ ); 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

<sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>c</sup> SELECT-EARLY

<sup>d</sup> SELECT-COMPARE

<sup>e</sup> confronto corretto per la molteplicità  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>f</sup> confronto corretto per la molteplicità  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>g</sup> confronto nominale  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>h</sup> confronto nominale  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs adalimumab

<sup>i</sup> confronto nominale  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs adalimumab

<sup>j</sup> confronto nominale  $p < 0,05$  upadacitinib vs adalimumab

<sup>k</sup> confronto nominale  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>l</sup> confronto nominale  $p < 0,05$  upadacitinib vs MTX

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

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

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
Gruppo di trattamento											
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 <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup>	-0,5	-0,8 <sup>h</sup>	-0,3	-0,7 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g</sup>	-0,3	-0,6 <sup>g,i</sup>	-0,5	-0,2	-0,4 <sup>g</sup>
Settimana 24 <sup>e</sup> /26 <sup>f</sup>	-0,6	-0,9 <sup>g</sup>					-0,3	-0,7 <sup>h,i</sup>	-0,6		

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

<sup>a</sup> I dati mostrati rappresentano il valore medio

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>f</sup> SELECT-COMPARE

<sup>g</sup> confronto corretto per la molteplicità  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>h</sup> confronto nominale  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs placebo o MTX

<sup>i</sup> 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 ( $\leq 1$  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
<b>ACR20, % di pazienti (IC al 95%)</b>					
Settimana 12	36 (32; 41)	71 (66; 75) <sup>f</sup>	65 (61; 70)	24 (18; 30)	57 (50; 64)
Differenza dal placebo (IC al 95%)	35 (28; 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24; 42) <sup>d,e</sup>	
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)
<b>ACR50, % di pazienti (IC al 95%)</b>					
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)
<b>ACR70, % di pazienti (IC al 95%)</b>					
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)
<b>MDA, % di pazienti (IC al 95%)</b>					
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) <sup>e</sup>	33 (29; 38)	3 (1; 5)	25 (19; 31) <sup>e</sup>
Settimana 56		45 (40; 50)	40 (35; 44)		29 (23; 36)
<b>Risoluzione dell'entesite (LEI=0), % dei pazienti (IC al 95%)<sup>a</sup></b>					
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) <sup>e</sup>	47 (42; 53)	15 (9; 21)	43 (34; 51)
Settimana 56		59 (53; 65)	54 (48; 60)		43 (34; 51)
<b>Risoluzione della dattilite (LDI=0), % dei pazienti (IC al 95%)<sup>b</sup></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)
<b>PASI75, % di pazienti (IC al 95%)<sup>c</sup></b>					
Settimana 16	21 (16; 27)	63 (56; 69) <sup>e</sup>	53 (46; 60)	16 (10; 22)	52 (44; 61) <sup>e</sup>
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)
<b>PASI90, % di pazienti (IC al 95%)<sup>c</sup></b>					
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 <math>\geq 20\%</math> (o <math>\geq 50\%</math> o <math>\geq 70\%</math>) 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 <math>\geq 75\%</math> (o <math>\geq 90\%</math>) 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><sup>a</sup> 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><sup>b</sup> 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><sup>c</sup> Nei pazienti con psoriasi BSA <math>\geq 3\%</math> al basale (rispettivamente n=211, 214 e 211 per SELECT-PSA 1 e rispettivamente n=131 e 130 per SELECT-PSA 2)</p> <p><sup>d</sup> Endpoint primario</p> <p><sup>e</sup> Confronto corretto per la molteplicità <math>p \leq 0,001</math> upadacitinib vs placebo</p> <p><sup>f</sup> Confronto corretto per la molteplicità <math>p \leq 0,001</math> 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
<b>Total Sharp Score modificato, variazione media rispetto al basale (IC al 95%)</b>			
Settimana 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) <sup>c</sup>	0,01 (-0,11; 0,13)
Settimana 56 <sup>a</sup>	0,44 (0,29; 0,59)	-0,05 (-0,20; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)
<b>Percentuale di pazienti senza progressione radiografica<sup>b</sup>, % (IC al 95%)</b>			
Settimana 24	92 (89; 95)	96 (94; 98)	95 (93; 97)
Settimana 56 <sup>a</sup>	89 (86; 92)	97 (96; 99)	94 (92; 97)
Abbreviazioni: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA = upadacitinib			
<sup>a</sup> Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 56 sono ricavati mediante estrapolazione lineare			
<sup>b</sup> Nessuna progressione definita in termini di variazione mTSS ≤0,5			
<sup>c</sup> Confronto corretto per la molteplicità p≤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
<b>ASAS40, % di pazienti (IC al 95%)<sup>a</sup></b>		
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) <sup>b,c</sup>	
<b>ASAS20, % di pazienti (IC al 95%)<sup>a</sup></b>		
Settimana 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) <sup>e</sup>
<b>Remissione Parziale ASAS, % di pazienti (IC al 95%)</b>		
Settimana 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) <sup>e</sup>
<b>BASDAI 50, % di pazienti (IC al 95%)</b>		
Settimana 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>
<b>Variazione dell'ASDAS-CRP rispetto al basale (IC al 95%)</b>		
Settimana 14	-0,54 (-0,71; -0,37)	-1,45 (-1,62; -1,28) <sup>e</sup>
<b>Malattia Inattiva ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)</b>		
Settimana 14	0	16,1 (8,7; 23,6) <sup>e</sup>
<b>Bassa Attività di Malattia ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)<sup>f</sup></b>		
Settimana 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) <sup>e</sup>
<b>Miglioramento Maggiore ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)</b>		
Settimana 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</sup>
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 <sup>a</sup> Una risposta ASAS20 (ASAS40) è definita come un miglioramento $\geq 20\%$ ( $\geq 40\%$ ) e un miglioramento assoluto rispetto al basale di $\geq 1$ ( $\geq 2$ ) unità (intervallo da 0 a 10) in $\geq 3$ 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 $\geq 1$ unità per ASAS20 o come peggioramento di $> 0$ unità per		

ASAS40).

<sup>b</sup> Endpoint primario

<sup>c</sup> Confronto corretto per la molteplicità  $p \leq 0,001$  upadacitinib vs placebo

<sup>d</sup> Confronto corretto per la molteplicità  $p \leq 0,01$  upadacitinib vs placebo

<sup>e</sup> Confronto non corretto per la molteplicità

<sup>f</sup> 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.

### *Dermatite atopica*

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg e 30 mg somministrati una volta al giorno sono state valutate in tre studi multicentrici di fase 3 randomizzati, in doppio cieco (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 e AD UP) per un totale di 2.584 pazienti (di età pari o superiore a 12 anni). Upadacitinib è stato valutato in 344 pazienti adolescenti e 2.240 pazienti adulti con dermatite atopica (AD, *Atopic Dermatitis*) da moderata a severa non adeguatamente controllata dai medicinali per uso topico. Al basale, i pazienti dovevano soddisfare tutte le seguenti condizioni: un punteggio di valutazione globale dello sperimentatore (vIGA-AD, *validated Investigator Global Assessment-Atopic Dermatitis*)  $\geq 3$  nella valutazione complessiva della AD (eritema, indurimento/formazione di papule ed essudazione/formazione di croste) secondo una scala di severità crescente da 0 a 4, un punteggio di estensione e severità dell'eczema (EASI, *Eczema Area and Severity Index*)  $\geq 16$  (punteggio composto che valuta l'estensione e la gravità di eritema, edema/formazione di papule, lesioni da grattamento e lichenificazione in 4 sedi corporee differenti), un coinvolgimento minimo dell'area della superficie corporea (BSA, *Body Surface Area*)  $\geq 10\%$  ed un punteggio medio settimanale del peggior prurito sulla scala NRS (NRS, *Numerical Rating Scale*)  $\geq 4$ .

In tutti e tre gli studi, i pazienti hanno ricevuto upadacitinib una volta al giorno a una dose di 15 mg, 30 mg o placebo per 16 settimane. Nello studio AD UP, i pazienti hanno ricevuto anche corticosteroidi topici concomitanti (TCS, *Topical Corticosteroids*). Al termine del periodo in doppio cieco, i pazienti originariamente randomizzati a upadacitinib hanno continuato a ricevere la stessa dose fino alla settimana 260. I pazienti del gruppo placebo sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 15 mg o 30 mg di upadacitinib fino alla settimana 260.

### *Caratteristiche al basale*

Negli studi in monoterapia (MEASURE UP 1 e 2), il 50,0% dei pazienti presentava un punteggio vIGA-AD al basale pari a 3 (moderato) e il restante 50,0% dei pazienti presentava un punteggio vIGA-AD al basale pari a 4 (grave). Il punteggio EASI medio al basale era di 29,3 e il valore medio al basale del punteggio medio settimanale del peggior prurito sulla scala NRS era di 7,3. Nello studio con TCS concomitanti (AD UP), il 47,1% dei pazienti presentava un punteggio vIGA-AD al basale pari a 3 (moderato) e il restante 52,9% dei pazienti presentava un punteggio vIGA-AD al basale pari a 4

(severo). Il punteggio EASI medio al basale era di 29,7 e il valore medio al basale del punteggio medio settimanale del peggior prurito sulla scala NRS era di 7,2.

### Risposta clinica

#### Studi in monoterapia (MEASURE UP 1 E MEASURE UP 2) e con TCS concomitanti (AD UP)

Una percentuale significativamente più elevata di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg o 30 mg ha raggiunto un punteggio vIGA-AD pari a 0 o 1, EASI 75 o un miglioramento  $\geq 4$  punti del peggior prurito sulla scala NRS rispetto al gruppo placebo alla settimana 16. Sono stati inoltre ottenuti rapidi miglioramenti della clearance cutanea e del prurito (vedere Tabella 10).

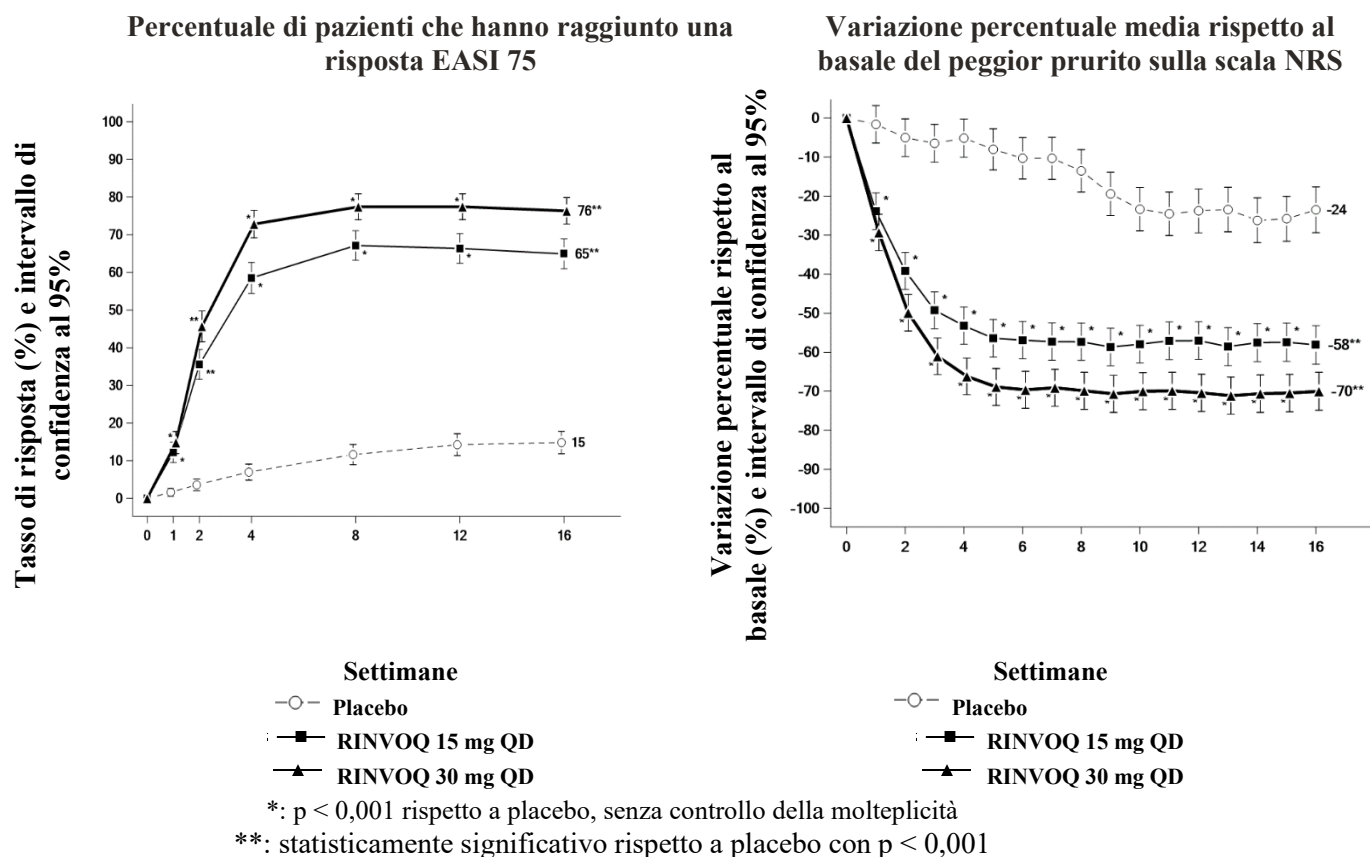
La Figura 1 mostra la percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta EASI 75 e la variazione percentuale media rispetto al basale del peggior prurito sulla scala NRS fino alla settimana 16, rispettivamente per gli studi MEASURE UP 1 e 2.

**Tabella 10: Risultati di efficacia di upadacitinib**

Studio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Numero di soggetti randomizzati	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Endpoint alla Settimana 16, % di responder (IC al 95%)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (co-primario)	8 (5; 12)	48 <sup>d</sup> (42; 54)	62 <sup>d</sup> (56; 68)	5 (2; 7)	39 <sup>d</sup> (33; 45)	52 <sup>d</sup> (46; 58)	11 (7; 14)	40 <sup>d</sup> (34; 45)	59 <sup>d</sup> (53; 64)
EASI 75 <sup>a</sup> (co-primario)	16 (12; 21)	70 <sup>d</sup> (64; 75)	80 <sup>d</sup> (75; 84)	13 (9; 17)	60 <sup>d</sup> (54; 66)	73 <sup>d</sup> (68; 78)	26 (21; 31)	65 <sup>d</sup> (59; 70)	77 <sup>d</sup> (72; 82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5; 11)	53 <sup>d</sup> (47; 59)	66 <sup>d</sup> (60; 71)	5 (3; 8)	42 <sup>d</sup> (37; 48)	58 <sup>d</sup> (53; 64)	13 (9; 17)	43 <sup>d</sup> (37; 48)	63 <sup>d</sup> (58; 69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0; 3)	17 <sup>d</sup> (12; 21)	27 <sup>d</sup> (22; 32)	1 (0; 2)	14 <sup>d</sup> (10; 18)	19 <sup>d</sup> (14; 23)	1 (0; 3)	12 <sup>e</sup> (8; 16)	23 <sup>d</sup> (18; 27)

NRS peggior prurito <sup>c</sup> (miglioramento $\geq 4$ punti)	12 (8; 16)	52 <sup>d</sup> (46; 58)	60 <sup>d</sup> (54; 66)	9 (6; 13)	42 <sup>d</sup> (36; 48)	60 <sup>d</sup> (54; 65)	15 (11; 19)	52 <sup>d</sup> (46; 58)	64 <sup>d</sup> (58; 69)
<b>Endpoint a insorgenza precoce, % di responder (IC al 95%)</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (Settimana 2)	4 (1; 6)	38 <sup>d</sup> (32; 44)	47 <sup>d</sup> (42; 53)	4 (1; 6)	33 <sup>d</sup> (27; 39)	44 <sup>d</sup> (38; 50)	7 (4; 10)	31 <sup>d</sup> (26; 36)	44 <sup>d</sup> (38; 50)
NRS peggior prurito (miglioramento $\geq 4$ punti alla Settimana 1) <sup>c,f</sup>	0 (0; 1)	15 <sup>d</sup> (11; 19)	20 <sup>d</sup> (15; 24)	1 (0; 2)	7 <sup>d</sup> (4; 11)	16 <sup>d</sup> (11; 20)	3 (1; 5)	12 <sup>d</sup> (8; 16)	19 <sup>d</sup> (15; 24)
<p>Abbreviazioni: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo</p> <p>I soggetti trattati con farmaco di salvataggio o con dati mancanti sono stati conteggiati come non responder. Il numero e la percentuale di soggetti che sono stati conteggiati alla settimana 16 come non responder per EASI 75 e vIGA-AD 0/1 a causa di utilizzo della terapia di salvataggio nei gruppi placebo, upadacitinib 15 mg e upadacitinib 30 mg, sono stati rispettivamente 132 (47,0%), 31 (11,0%), 16 (5,6%) nello studio MEASURE UP 1, 119 (42,8%), 24 (8,7%), 16 (5,7%) nello studio MEASURE UP 2, e 78 (25,7%), 15 (5,0%), 14 (4,7%) nello studio AD UP.</p> <p><sup>a</sup> In base al numero di soggetti randomizzati</p> <p><sup>b</sup> Il responder era definito come un paziente con vIGA-AD pari a 0 o 1 (“clearance completa” o “clearance quasi completa”) con una riduzione di <math>\geq 2</math> punti su una scala ordinale da 0 a 4 punti</p> <p><sup>c</sup> Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei per la valutazione (pazienti con punteggio al basale <math>\geq 4</math> sulla NRS del peggior prurito)</p> <p><sup>d</sup> Statisticamente significativo rispetto a placebo con <math>p &lt; 0,001</math></p> <p><sup>e</sup> <math>p &lt; 0,001</math> rispetto a placebo, senza controllo della molteplicità</p> <p><sup>f</sup> Negli studi MEASURE UP 1 e 2, miglioramenti statisticamente significativi rispetto al placebo sono stati osservati a partire da 1 giorno dopo l’inizio del trattamento con upadacitinib 30 mg e 2 giorni dopo l’inizio del trattamento con upadacitinib 15 mg.</p>									

**Figura 1: Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una risposta EASI 75 e variazione percentuale media rispetto al basale del peggior prurito sulla scala NRS negli studi MEASURE UP 1 e MEASURE UP 2**



Gli effetti del trattamento in diversi sottogruppi (peso, età, sesso, razza e precedente trattamento sistemico con immunosoppressori) sono stati coerenti con i risultati osservati nella popolazione complessiva dello studio.

I risultati alla settimana 16 sono stati mantenuti fino alla settimana 52 nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg o 30 mg

*Qualità della vita/esiti riportati dal paziente*

**Tabella 11: Risultati relativi agli esiti riportati dal paziente del trattamento con upadacitinib alla settimana 16**

Studio	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Gruppo di trattamento						
Numero di soggetti randomizzati	281	281	285	278	276	282
<b>% di responder (IC al 95%)</b>						
ADerm-SS Skin Pain (miglioramento ≥ 4 punti) <sup>a</sup>	15 (10; 20)	54 <sup>e</sup> (47; 60)	63 <sup>e</sup> (57; 69)	13 (9; 18)	49 <sup>e</sup> (43; 56)	65 <sup>e</sup> (59; 71)
ADerm-IS Sleep	13	55 <sup>e</sup>	66 <sup>e</sup>	12	50 <sup>e</sup>	62 <sup>e</sup>

<i>(miglioramento ≥ 12 punti)<sup>a,b</sup></i>	(9; 18)	(48; 62)	(60; 72)	(8; 17)	(44; 57)	(56; 69)
DLQI 0/1 <sup>c</sup>	4 (2; 7)	30 <sup>e</sup> (25; 36)	41 <sup>e</sup> (35; 47)	5 (2; 7)	24 <sup>e</sup> (19; 29)	38 <sup>e</sup> (32; 44)
HADS ansia < 8 e HADS depressione < 8 <sup>d</sup>	14 (8; 20)	46 <sup>e</sup> (37; 54)	49 <sup>e</sup> (41; 57)	11 (6; 17)	46 <sup>e</sup> (38; 54)	56 <sup>e</sup> (48; 64)

Abbreviazioni: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale  
I soggetti trattati con farmaco di salvataggio o con dati mancanti sono stati conteggiati come non responder.  
I valori di soglia specificati corrispondono alla differenza minima clinicamente importante (MCID, *Minimal Clinically Important Difference*) e sono stati utilizzati per determinare la risposta.  
<sup>a</sup> Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei per la valutazione (pazienti con punteggio di valutazione > MCID al basale).  
<sup>b</sup> ADerm-IS Sleep valuta la difficoltà ad addormentarsi, l'impatto sul sonno e i risvegli notturni dovuti alla AD.  
<sup>c</sup> Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei alla valutazione (pazienti con DLQI > 1 al basale).  
<sup>d</sup> Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei alla valutazione (pazienti con HADS ansia ≥ 8 o HADS depressione ≥ 8 al basale)  
<sup>e</sup> Statisticamente significativo rispetto a placebo con p < 0,001

### Popolazione pediatrica

Un totale di 344 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da dermatite atopica da moderata a severa è stato randomizzato attraverso i tre studi di fase 3 a ricevere 15 mg (N=114) o 30 mg (N=114) di upadacitinib o placebo (N=116), in monoterapia o in associazione con corticosteroidi topici. L'efficacia è risultata coerente tra gli adolescenti e gli adulti. Il profilo di sicurezza negli adolescenti è stato generalmente simile a quello degli adulti, con aumenti dose-dipendenti nel tasso di alcuni eventi avversi, tra cui neutropenia e herpes zoster. A entrambe le dosi, il tasso di neutropenia era lievemente maggiore negli adolescenti rispetto ai soggetti adulti. Il tasso di herpes zoster negli adolescenti alla dose di 30 mg è stato comparabile a quello degli adulti. La sicurezza e l'efficacia della dose di 30 mg negli adolescenti sono ancora in corso di studio.

**Tabella 12: Risultati di efficacia di upadacitinib negli adolescenti alla settimana 16**

Studio	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Numero di soggetti adolescenti randomizzati	40	42	36	33	40	39
<b>% di responder (IC al 95%)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0; 16)	38 (23; 53)	3 (0; 8)	42 (26; 59)	8 (0; 16)	31 (16; 45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0; 17)	71 (58; 85)	14 (3; 25)	67 (51; 83)	30 (16; 44)	56 (41; 72)
NRS peggior prurito <sup>c</sup> <i>(miglioramento ≥ 4 punti)</i>	15 (4; 27)	45 (30; 60)	3 (0; 8)	33 (16; 50)	13 (2; 24)	42 (26; 58)

Abbreviazioni: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo  
I soggetti trattati con farmaco di salvataggio o con dati mancanti sono stati conteggiati come non responder.  
<sup>a</sup> In base al numero di soggetti randomizzati  
<sup>b</sup> Il responder era definito come un paziente con vIGA-AD pari a 0 o 1 (“clearance completa” o “clearance quasi completa”) con una riduzione di  $\geq 2$  punti su una scala ordinale da 0 a 4 punti.  
<sup>c</sup> Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei per la valutazione (pazienti con punteggio al basale  $\geq 4$  sulla NRS del peggior prurito).

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) e dermatite atopica (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 immodificato 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 [ $^{14}C$ ]-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.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

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 m<sup>2</sup>),

moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 15 a 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. La C<sub>max</sub> di upadacitinib è risultata simile nei soggetti con funzionalità renale normale e compromessa. Una compromissione renale lieve o moderata non ha un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a upadacitinib in seguito ai regimi di somministrazione di 15 mg o 30 mg una volta al giorno. Per i pazienti con grave compromissione renale la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno.

#### *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<sub>max</sub> 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 pazienti pediatrici con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica e le concentrazioni allo stato stazionario di upadacitinib negli adulti e negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con dermatite atopica sono simili. La posologia nei pazienti adolescenti di peso compreso tra 30 kg e < 40 kg è stata determinata sulla base di modelli di popolazione farmacocinetica e di simulazione.

La farmacocinetica di upadacitinib nei pazienti pediatrici (età < 12 anni) con dermatite atopica non è stata stabilita.

#### *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, spondilite anchilosante e dermatite atopica.

### **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 e 2 e 5 volte la dose clinica di 30 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 livelli di esposizione approssimativamente fino a 21 e 43 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*) di 30 mg rispettivamente nei maschi e nelle femmine, sulla base dell'AUC. In questo studio sulla fertilità nei ratti, gli aumenti correlati alla dose nei riassorbimenti fetali associati a perdite post-impianto sono stati attribuiti agli effetti sullo sviluppo/teratogeni di upadacitinib. Non sono stati osservati eventi avversi a



livelli di esposizione inferiori ai livelli di esposizione clinica (basati sull'AUC). Le perdite post-impianto sono state osservate a livelli di esposizione 11 volte i livelli di esposizione clinica alla MRHD di 30 mg (basati sull'AUC).

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale condotti su animali, upadacitinib è risultato teratogeno sia nei ratti sia nei conigli. Upadacitinib ha comportato aumenti di malformazioni scheletriche nei ratti rispettivamente 1,6 e 0,8 volte i livelli di esposizione clinica (basati sull'AUC) alle dosi di 15 e 30 mg (MRHD). Nei conigli è stata osservata una maggiore incidenza di malformazioni cardiovascolari rispettivamente 15 e 7,6 volte i livelli di esposizione clinica alle dosi di 15 e 30 mg (basati sull'AUC). Non è stata osservata alcuna tossicità sullo sviluppo a livelli di esposizione pari a circa 0,15 volte (ratto) e a un livello simile nei conigli rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 30 mg.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale in femmine di ratto gravide, la somministrazione di upadacitinib per via orale a livelli di esposizione approssimativamente 1,4 volte la MRHD di 30 mg non ha comportato 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 a upadacitinib nel latte era costituito dalla molecola di upadacitinib immodificata.

La somministrazione di upadacitinib a ratti Sprague-Dawley giovani (dal giorno 15 al giorno 63 dopo la nascita) ha prodotto esposizioni ed effetti farmacologici sul sistema linfoide simili a quelli osservati nei ratti adulti. Non sono stati osservati effetti avversi nei ratti giovani in seguito a esposizioni (AUC) pari a circa 9,4 e 4,8 volte le esposizioni alle dosi cliniche rispettivamente di 15 mg e 30 mg (in base alle esposizioni nei pazienti adulti affetti da artrite reumatoide [AR]).

## **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) (solamente per il dosaggio di 15 mg)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### RINVOOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

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

#### RINVOOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato in blister: 2 anni  
Compresse 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**

#### RINVOOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

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.

#### RINVOOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

Blister calendario in polivinilcloruro/polietilene/policlorotrifluoroetilene - alluminio in confezioni contenenti 28 o 98 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  
EU/1/19/1404/006  
EU/1/19/1404/007  
EU/1/19/1404/008  
EU/1/19/1404/009

**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
  - Testo sull'aumento del rischio di infezioni gravi nei pazienti di età  $\geq 65$  anni
  - 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 (TB), 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 eventi avversi cardiovascolari maggiori (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 eventi tromboembolici venosi (TEV) in un paziente e per il quale è necessaria cautela quando si usa upadacitinib.
  - Testo sul rischio di TEV durante il trattamento con 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

## **Informazioni sull'uso di upadacitinib nei pazienti con dermatite atopica da moderata a severa**

### **La dose di 30 mg di upadacitinib nella dermatite atopica**

- Testo sull'aumento dose-dipendente di infezioni gravi e herpes zoster con upadacitinib.
- Testo sull'aumento dose-dipendente dei lipidi plasmatici con upadacitinib.
- Testo relativo alla comparsa di eczema herpeticum sia nei soggetti trattati con placebo sia in quelli trattati con upadacitinib con tassi simili nei gruppi trattati con la dose di 30 mg e con la dose di 15 mg.
- Testo relativo al fatto che la dose di 30 mg non è raccomandata in determinate popolazioni (pazienti con compromissione renale grave e pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A4).
- Promemoria in merito al fatto che la dose di 15 mg è la dose raccomandata nei pazienti di età  $\geq 65$  anni.

### **Uso di upadacitinib negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni**

- Promemoria del fatto che, a seconda delle linee guida locali, può essere presa in considerazione la somministrazione di vaccini vivi attenuati (ad es. varicella, MMR, BCG) negli adolescenti. Testo che avverte di non somministrare questi vaccini immediatamente prima o durante il trattamento con upadacitinib.
- Testo per ricordare agli adolescenti i potenziali rischi in gravidanza e l'uso appropriato di misure contraccettive efficaci.
- Testo per informare la paziente adolescente o il caregiver di comunicare l'eventuale inizio del menarca, qualora la paziente non lo abbia ancora avuto.

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. Vengono forniti esempi di vaccini vivi.
- 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](http://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**

rinvoq 15 mg

**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](http://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**

rinvoq 15 mg

**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](http://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**

rinvoq 15 mg

**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](http://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**

rinvoq 15 mg

**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](http://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**

rinvoc 15 mg

**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.

## 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](http://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**

rinqvoq 15 mg

**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**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola blister (scatola singola)

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 30 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 30 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](http://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/1/19/1404/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rinqv 30 mg

**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 da 98 compresse

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 30 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 30 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](http://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/1/19/1404/009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rinqv 30 mg

**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 30 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 30 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](http://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/1/19/1404/009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rinqv 30 mg

**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 30 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.



## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola per flacone (confezione da 30 e 90)

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 30 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 30 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](http://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/1/19/1404/007  
EU/1/19/1404/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rinvoq 30 mg

**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 30 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 30 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 RINVOQ 30 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. Riducendo l'attività di un enzima presente nell'organismo chiamato "Janus chinasi", RINVOQ riduce l'infiammazione nelle seguenti malattie:

- Artrite Reumatoide
- Artrite Psoriasica
- Spondilite Anchilosante
- Dermatite Atopica

##### 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.

#### Dermatite Atopica

RINVOQ è usato per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con dermatite atopica da moderata a grave, nota anche come eczema atopico. RINVOQ può essere usato assieme a medicinali per il trattamento degli eczemi applicabili sulla pelle o può essere usato da solo.

L'assunzione di RINVOQ può migliorare le condizioni della pelle e ridurre il prurito e le riacutizzazioni. RINVOQ può aiutare a migliorare i sintomi di dolore, ansia e depressione che possono manifestare le persone affette da dermatite atopica. RINVOQ può anche contribuire a migliorare i disturbi del sonno e complessivamente 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 permetterle 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
- ha problemi renali.

### **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.

### **Anziani**

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni c'è un tasso di infezioni più elevato. Informi il medico non appena nota segni o sintomi di un'infezione.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di RINVOQ non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 anni o negli adolescenti di peso inferiore a 30 kg affetti da dermatite atopica, poiché non è stato studiato in questi pazienti.

L'utilizzo di RINVOQ non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica o spondilite anchilosante, 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.

Se la bambina manifesta il primo ciclo mestruale durante il trattamento con RINVOQ, lo comunichi 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.

### **Quanto medicinale prendere**

Se è affetto da artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante

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

Se è affetto da dermatite atopica

#### *Adulti:*

La dose raccomandata è di 15 mg o 30 mg come prescritto dal medico, sotto forma di una compressa una volta al giorno.

Il medico potrebbe aumentare o diminuire la dose a seconda di quanto sta funzionando bene il medicinale.

#### *Anziani:*

Se ha 65 anni di età o più, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno.

*Adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) di peso corporeo di almeno 30 kg:*

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

### **Come prendere il medicinale**

- 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.

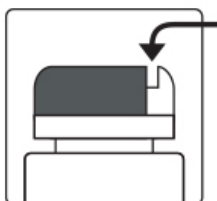
### Se dimentica di prendere RINVOQ

- 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.

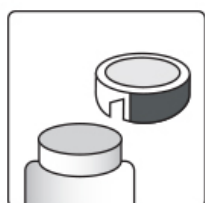
### Se interrompe il trattamento con RINVOQ

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

### Come aprire il flacone



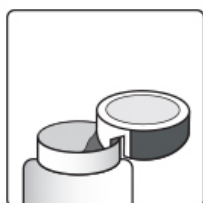
**Strumento per tagliare la pellicola - sul tappo del flacone**



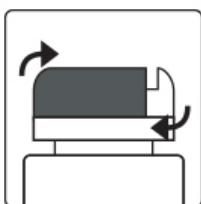
#### 1. Come forare la pellicola

**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
- acne

**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
- infiammazione (gonfiore) dei follicoli piliferi
- influenza
- anemia
- dolore al ventre (addome)
- affaticamento (sensazione insolita di stanchezza e debolezza)
- mal di testa
- orticaria

**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" sull'etichetta 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.

#### RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

- Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib.
- 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 (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).

#### RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

- Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 30 mg di upadacitinib.
- 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 (E171), ossido di ferro rosso (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di RINVOQ e contenuto della confezione**

#### RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

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).

#### RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato sono compresse rosse, oblunghe, biconvesse con impresso 'a30' su un lato.

Le compresse sono fornite in blister o flaconi.

RINVOQ è disponibile in confezioni contenenti 28 o 98 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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**

АБВИ ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**España**

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

**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**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**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 (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
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 inoltre 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](http://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.**