# ALLEGATO I RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

RINVOQ 45 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.

# RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 45 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.

## RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

Compresse a rilascio prolungato di colore da giallo a giallo screziato, dimensioni 14 x 8 mm, forma oblunga e biconvessa, con impresso 'a45' 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.

## Spondiloartrite assiale

Spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA)

RINVOQ è indicato per il trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica attiva nei pazienti adulti con segni oggettivi di infiammazione, come indicato dai livelli elevati di proteina C-reattiva (CRP, C-reactive protein) e/o dalla risonanza magnetica per immagini (RMI), che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Spondilite anchilosante (SA, spondiloartrite assiale radiografica)

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

## Arterite a cellule giganti

RINVOQ è indicato nel trattamento dell'arterite a cellule giganti nei pazienti adulti.

## 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.

## Colite ulcerosa

RINVOQ è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

## Malattia di Crohn

RINVOQ è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

# 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 spondiloartrite assiale

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 spondiloartrite assiale 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.

# Arterite a cellule giganti

La dose raccomandata di upadacitinib è di 15 mg una volta al giorno in associazione ad un regime di riduzione graduale della dose di corticosteroidi. Upadacitinib in monoterapia non deve essere usato nel trattamento delle recidive acute (vedere paragrafo 4.4).

In considerazione della natura cronica dell'arterite a cellule giganti, upadacitinib 15 mg una volta al giorno può essere continuato in monoterapia dopo l'interruzione dei corticosteroidi. La continuazione del trattamento oltre le 52 settimane deve essere decisa in base all'attività della malattia, al giudizio del medico e alla scelta del paziente.

## Dermatite atopica

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 15 mg è raccomandata per i pazienti a rischio aumentato di tromboembolismo venoso (TEV), eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4).
- Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4) o per i pazienti con una risposta inadeguata alla dose di 15 mg una volta al giorno.
- Negli adolescenti (da 12 a 17 anni di età) di peso pari o superiore a 30 kg, la dose raccomandata è di 15 mg. Se il paziente non risponde adeguatamente a 15 mg una volta al giorno, la dose può essere aumentata a 30 mg una volta al giorno.
- Per mantenere la risposta deve essere usata la dose efficace più bassa.

Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

## 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.

## Colite ulcerosa

## Induzione

La dose di induzione raccomandata di upadacitinib è di 45 mg una volta al giorno per 8 settimane. Per i pazienti che non raggiungono un beneficio terapeutico adeguato entro la settimana 8, upadacitinib 45 mg una volta al giorno può essere continuato per un periodo ulteriore di 8 settimane (vedere paragrafo 5.1). Upadacitinib deve essere interrotto in tutti i pazienti che non mostrino alcuna evidenza di beneficio terapeutico entro la settimana 16.

## Mantenimento

La dose di mantenimento 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 15 mg è raccomandata per i pazienti a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4).
- Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere appropriata per alcuni pazienti, come quelli con un alto carico di malattia o che richiedono un trattamento di induzione di 16 settimane che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4) o che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato con la dose di 15 mg una volta al giorno.
- Per mantenere la risposta deve essere usata la dose efficace più bassa.

Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con upadacitinib, i corticosteroidi possono essere ridotti e/o interrotti in base allo standard di cura.

## Malattia di Crohn

#### Induzione

La dose di induzione raccomandata di upadacitinib è di 45 mg una volta al giorno per 12 settimane. Per i pazienti che non hanno raggiunto un beneficio terapeutico adeguato dopo l'induzione iniziale di 12 settimane, può essere considerata un'induzione prolungata per ulteriori 12 settimane con una dose di 30 mg una volta al giorno. Per questi pazienti, upadacitinib deve essere interrotto se non vi è evidenza di beneficio terapeutico dopo 24 settimane di trattamento.

#### Mantenimento

La dose di mantenimento 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 15 mg è raccomandata per i pazienti a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4).
- Una dose di 30 mg una volta al giorno può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia che non sono a rischio aumentato di TEV, MACE e tumore maligno (vedere paragrafo 4.4) o che non mostrano un beneficio terapeutico adeguato con la dose di 15 mg una volta al giorno.
- Per mantenere la risposta deve essere usata la dose efficace più bassa.

Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la dose di mantenimento raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con upadacitinib, i corticosteroidi possono essere ridotti e/o interrotti in base allo standard di cura.

## Interazioni

Per i pazienti con colite ulcerosa e malattia di Crohn in trattamento con potenti inibitori del citocromo P450 (CYP) 3A4 (ad es. ketoconazolo, claritromicina), la dose di induzione raccomandata è di 30 mg una volta al giorno e la dose di mantenimento raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

#### Inizio del trattamento

Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con una conta assoluta dei linfociti (ALC, *Absolute Lymphocyte Count*)  $< 0.5 \times 10^9$  cellule/L, con una conta assoluta dei neutrofili (ANC, *Absolute Neutrophil Count*)  $< 1 \times 10^9$  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

Valore di laboratorio	Azione	Linee guida per il monitoraggio	
Conta assoluta dei neutrofili (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,	
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	valutare in base alla gestione del singolo paziente.	
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	Valutare 12 settimane dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia	

## Popolazioni speciali

#### Anziani

Artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale

I dati relativi ai pazienti di età pari o superiore a 75 anni sono limitati (vedere paragrafo 4.4).

# Dermatite atopica

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 paragrafi 4.4 e 4.8).

## Colite ulcerosa e malattia di Crohn

Per la colite ulcerosa e la malattia di Crohn, non sono raccomandate dosi superiori a 15 mg una volta al giorno per la terapia di mantenimento nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La sicurezza e l'efficacia di upadacitinib nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni non sono state ancora stabilite.

## Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. I dati sull'uso di upadacitinib nei soggetti con compromissione renale severa sono limitati (vedere paragrafo 5.2). Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa, come descritto nella Tabella 2. L'uso di upadacitinib non è stato studiato in soggetti con malattia renale terminale e pertanto l'utilizzo di upadacitinib non è raccomandato in questi pazienti.

Tabella 2 Dose raccomandata nei pazienti con compromissione renale severa<sup>a</sup>

Indicazione terapeutica	Dose raccomandata una volta al giorno				
Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, arterite a cellule giganti, dermatite atopica	15 mg				
Colite ulcerosa, malattia di Crohn	Induzione: 30 mg				
·	Mantenimento: 15 mg				
<sup>a</sup> velocità stimata di filtrazione glomerulare (eGFR, estimated glomerular filtration rate) da 15 a					
<30 mL/min/1,73m <sup>2</sup>					

## 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.

La sicurezza e l'efficacia di RINVOQ nei bambini e negli adolescenti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa e malattia di Crohn di età compresa tra 0 e meno di 18 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di RINVOQ nella popolazione pediatrica per l'indicazione arterite a cellule giganti.

## 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.
- Tubercolosi (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

Upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni;
- pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come fumatori o ex-fumatori che abbiano fumato in passato per lunghi periodi di tempo);
- pazienti con fattori di rischio per tumore maligno (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno)

## Uso in pazienti di età pari o superiore a 65 anni

In considerazione dell'aumento del rischio di MACE, tumori maligni, infezioni gravi e mortalità per tutte le cause nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, come osservato in un ampio studio randomizzato su tofacitinib (un altro inibitore delle Janus chinasi (JAK)), upadacitinib deve essere usato in questi pazienti solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, vi è un aumento del rischio di reazioni avverse con upadacitinib 30 mg una volta al giorno. Di conseguenza, per questa popolazione di pazienti la dose raccomandata per l'uso a lungo termine è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

# Medicinali immunosoppressori

L'associazione con altri potenti immunosoppressori come azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina, tacrolimus e DMARD biologici o altri inibitori delle 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 (vedere paragrafo 4.8) e cellulite. Nei pazienti in trattamento con upadacitinib sono stati riportati casi di meningite batterica e di sepsi. Durante il trattamento con upadacitinib sono state riportate, tra le infezioni opportunistiche, tubercolosi, herpes zoster multidermatomerico, candidiasi orale/esofagea e criptococcosi.

Il trattamento con upadacitinib non deve essere iniziato nei pazienti con un'infezione attiva grave, comprese le infezioni localizzate (vedere paragrafo 4.3).

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.

È stato osservato un tasso più elevato di infezioni gravi con upadacitinib 30 mg rispetto a upadacitinib 15 mg.

Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani e nella popolazione diabetica in generale, si raccomanda cautela nel trattamento degli anziani e dei pazienti diabetici. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate (vedere paragrafo 4.2).

#### 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 il trattamento con 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).

# Tumori maligni

Sono stati riportati casi di linfoma e altri tumori maligni in pazienti che assumevano inibitori delle JAK, incluso upadacitinib.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni, in

particolare cancro del polmone, linfoma e cancro della cute non-melanoma (NMSC, Non-Melanoma Skin Cancer), con tofacitinib rispetto agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

È stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni con upadacitinib 30 mg rispetto a upadacitinib 15 mg.

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori o ex-fumatori che abbiano fumato in passato per lunghi periodi di tempo o con altri fattori di rischio per tumore maligno (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore maligno), upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Cancro della cute non-melanoma (NMSC)

Sono stati riportati NMSC nei pazienti trattati con upadacitinib (vedere paragrafo 4.8). È stato osservato un tasso più elevato di NMSC con upadacitinib 30 mg rispetto a upadacitinib 15 mg. L'esame periodico della cute è raccomandato per tutti i pazienti, in particolare per quelli con fattori di rischio per cancro della cute.

# 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  $\le 1\%$  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).

## Perforazioni gastrointestinali

Eventi di diverticolite e perforazioni gastrointestinali sono stati segnalati negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.8).

Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di perforazione gastrointestinale (ad es. pazienti con malattia diverticolare o anamnesi di diverticolite o che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o oppioidi). I pazienti con malattia di Crohn attiva sono ad aumentato rischio di sviluppare perforazione intestinale. I pazienti con insorgenza di nuovi segni e sintomi addominali devono essere prontamente valutati per identificare precocemente la diverticolite o la perforazione gastrointestinale.

## Eventi avversi cardiovascolari maggiori

Negli studi clinici su upadacitinib sono stati osservati eventi di MACE.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stato osservato un tasso più elevato di MACE, definito come morte per patologie cardiovascolari, infarto miocardico (IM) non letale e ictus non letale, nei pazienti trattati con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Pertanto, nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori o ex-fumatori che abbiano fumato in passato per lunghi periodi di tempo e nei pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

## <u>Lipidi</u>

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 morbidità 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 (vedere paragrafo 4.8).

Le transaminasi epatiche devono essere valutate 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

Negli studi clinici su upadacitinib sono stati osservati eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP).

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto su tofacitinib (un altro inibitore delle JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stato osservato un tasso più elevato dose-dipendente di TEV, incluse TVP ed EP, con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o per tumore maligno (vedere anche paragrafo 4.4 "Eventi avversi cardiovascolari maggiori" e "Tumori maligni"), upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Nei pazienti con fattori di rischio di TEV noti, diversi dai fattori di rischio cardiovascolare o per tumore maligno, upadacitinib deve essere usato con cautela. I fattori di rischio di TEV diversi dai fattori di rischio cardiovascolare o per tumore maligno includono TEV precedente, pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, immobilizzazione, uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, e disturbo ereditario della coagulazione. I pazienti devono essere rivalutati periodicamente durante il trattamento con upadacitinib per determinare le variazioni del rischio di TEV. I pazienti con segni e sintomi di TEV devono essere valutati tempestivamente ed il trattamento deve essere interrotto nei pazienti con sospetta TEV, indipendentemente dalla dose.

## Reazioni di ipersensibilità

Nei pazienti trattati con upadacitinib sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità come anafilassi e angioedema. Se si verifica una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa, il trattamento con upadacitinib deve essere interrotto e deve essere avviata una terapia appropriata (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

# Ipoglicemia nei pazienti in trattamento per il diabete

Sono stati segnalati casi di ipoglicemia dopo l'inizio del trattamento con JAK inibitori, compreso upadacitinib, in pazienti che ricevono un trattamento per il diabete. In caso di ipoglicemia può essere necessaria una modifica della dose dei medicinali antidiabetici.

## Residui di Medicinale nelle Feci

Sono stati riportati casi di residui di medicinale nelle feci o in ciò che fuoriesce dalla stomia di pazienti che assumono upadacitinib. La maggior parte dei casi descriveva condizioni gastrointestinali anatomiche (ad es., ileostomia, colostomia, resezione intestinale) o funzionali caratterizzate da tempi di transito gastrointestinale ridotti. I pazienti devono essere istruiti a contattare il medico se notano ripetutamente la presenza di residui di medicinale. I pazienti devono essere monitorati clinicamente e in caso di risposta terapeutica inadeguata deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

#### Arterite a Cellule Giganti

Upadacitinib in monoterapia non deve essere usato nel trattamento delle recidive acute perché l'efficacia in questo contesto non è stata stabilita. I corticosteroidi devono essere somministrati in base al giudizio del medico e alle linee guida di pratica clinica.

#### 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 di upadacitinib può essere influenzata da medicinali che inibiscono o inducono fortemente il CYP3A4.

Somministrazione concomitante con inibitori del CYP3A4

L'esposizione di upadacitinib aumenta quando upadacitinib è co-somministrato con potenti inibitori del CYP3A4 (come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, claritromicina e pompelmo). In uno studio clinico la co-somministrazione di upadacitinib e ketoconazolo ha comportato aumenti del 70% e del 75% rispettivamente della C<sub>max</sub> 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 affetti da dermatite atopica sottoposti a un trattamento cronico con potenti inibitori del CYP3A4. Per i pazienti affetti da colite ulcerosa o malattia di Crohn in trattamento con potenti inibitori del CYP3A4, la dose di induzione raccomandata è di 30 mg una volta al giorno e la dose di mantenimento raccomandata è di 15 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Devono essere considerate alternative ai medicinali che risultano essere potenti inibitori del CYP3A4 se usati a lungo termine. Durante il trattamento con upadacitinib devono essere evitati cibi o bevande contenenti pompelmo.

## Somministrazione concomitante con induttori del CYP3A4

L'esposizione di 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 CYP3A) 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 di upadacitinib.

## Potenziale influenza di upadacitinib sulla farmacocinetica di altri medicinali

La somministrazione di dosi multiple di 30 mg o 45 mg di upadacitinib una volta al giorno in soggetti sani ha avuto un effetto limitato sulle esposizioni plasmatiche di midazolam (substrato sensibile per il

CYP3A) (riduzione del 24-26% dell'AUC e della C<sub>max</sub> di midazolam), indicando che 30 mg o 45 mg di upadacitinib una volta al giorno potrebbero avere un debole effetto di induzione sul CYP3A. In uno studio clinico l'AUC di rosuvastatina e di atorvastatina è stata ridotta rispettivamente del 33% e del 23% e la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> di atorvastatina o sulle esposizioni plasmatiche di orto-idrossi atorvastatina (principale metabolita attivo dell'atorvastatina). La somministrazione di dosi multiple di 45 mg di upadacitinib una volta al giorno in soggetti sani ha determinato un aumento limitato dell'AUC e della C<sub>max</sub> di destrometorfano (substrato sensibile del CYP2D6) rispettivamente del 30% e del 35%, indicando che upadacitinib 45 mg una volta al giorno ha un debole effetto inibitorio sul CYP2D6. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose per i substrati del CYP3A, i substrati del CYP2D6, rosuvastatina o atorvastatina quando somministrati in concomitanza con upadacitinib.

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

## 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 *in 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 può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari perchè possono verificarsi capogiro e vertigine durante il trattamento con RINVOQ (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

## Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici controllati con placebo sull'artrite reumatoide, sull'artrite psoriasica e sulla spondiloartrite assiale, 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%), neutropenia (2,8%), 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 ematica (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%).

Negli studi clinici di induzione e di mantenimento controllati con placebo sulla colite ulcerosa e sulla malattia di Crohn, le reazioni avverse più comunemente riportate ( $\geq$  3% dei pazienti) con upadacitinib 45 mg, 30 mg o 15 mg sono state infezioni delle vie respiratorie superiori (19,9%), piressia (8,7%), innalzamento dei livelli di creatinfosfochinasi (CPK) nel sangue (7,6%), anemia (7,4%), cefalea (6,6%), acne (6,3%), herpes zoster (6,1%), neutropenia (6,0%), eruzione cutanea (5,2%), infezione polmonare (4,1%), ipercolesterolemia (4,0%), bronchite (3,9%), aumento della transaminasi aspartato (3,9%), stanchezza (3,9%), follicolite (3,6%), aumento della transaminasi alanina (3,5%), herpes simplex (3,2%) e influenza (3,2%).

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 controllato con placebo per tutte le indicazioni.

# Tabella delle reazioni avverse

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

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 ( $\geq 1/100$ , < 1/100). Le frequenze riportate nella Tabella 3 si basano sulle incidenze più elevate di reazioni avverse riportate con RINVOQ negli studi clinici sulla patologia reumatologica (15 mg), sulla dermatite atopica (15 mg e 30 mg), sulla colite ulcerosa (15 mg, 30 mg e 45 mg) o sulla malattia di Crohn (15 mg, 30 mg e 45 mg). Qualora siano state osservate differenze notevoli nella frequenza tra le varie indicazioni, tali differenze sono indicate nelle note sotto la tabella.

Tabella 3 Reazioni avverse

Classificazione per			
sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle	Bronchite <sup>a,b</sup>	Candidiasi orale
	vie respiratorie	Herpes zoster <sup>a</sup>	Diverticolite
	superiori	Herpes simplex <sup>a</sup>	Sepsi
	(URTI) <sup>a</sup>	Follicolite	
		Influenza	
		Infezione delle vie urinarie	
		Infezione polmonare <sup>a,h</sup>	
Tumori benigni, maligni		Cancro della cute non-	
e non specificati (inclusi		melanoma <sup>f</sup>	
cisti e polipi)			
Patologie del sistema		Anemia <sup>a</sup>	
emolinfopoietico		Neutropenia <sup>a</sup>	
		Linfopenia	
Disturbi del sistema		Orticaria <sup>c,g</sup>	Reazioni gravi di
immunitario			ipersensibilità <sup>a,e</sup>
Disturbi del metabolismo		Ipercolesterolemia <sup>a,b</sup>	Ipertrigliceridemia
e della nutrizione		Iperlipidemia <sup>a,b</sup>	
Patologie del sistema		Cefalea <sup>a,j</sup>	
nervoso		Capogiro	
Patologie dell'orecchio e		Vertigine <sup>a</sup>	
del labirinto		-	
Patologie respiratorie,		Tosse	
toraciche e mediastiniche			
Patologie		Dolore addominale <sup>a</sup>	Perforazione
gastrointestinali		Nausea	gastrointestinale <sup>i</sup>
Patologie della cute e del	Acne <sup>a,c,d,g</sup>	Eruzione cutanea <sup>a</sup>	
tessuto sottocutaneo			
Patologie generali		Stanchezza	
e condizioni relative alla		Piressia	
sede di somministrazione		Edema periferico <sup>a,k</sup>	
Esami diagnostici		CPK ematica aumentata	
		ALT aumentata <sup>b</sup>	
		AST aumentata <sup>b</sup>	
		Peso aumentato <sup>g</sup>	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Presentato come termine raggruppato

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Negli studi clinici sulla dermatite atopica, la frequenza di bronchite, ipercolesterolemia, iperlipidemia, aumento delle ALT e aumento delle AST è risultata non comune.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Negli studi clinici sulla patologia reumatologica, la frequenza è risultata comune per l'acne e non comune per l'orticaria.

d Negli studi clinici sulla colite ulcerosa, la frequenza è risultata comune per l'acne.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Reazioni gravi di ipersensibilità incluse reazione anafilattica e angioedema.

<sup>&</sup>lt;sup>f</sup>La maggior parte degli eventi è riportata come carcinoma a cellule basali e carcinoma a cellule squamose della cute.

<sup>&</sup>lt;sup>g</sup> Nella malattia di Crohn, la frequenza è risultata comune per l'acne e non comune per l'orticaria e l'aumento di peso.

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> L'infezione polmonare è risultata comune nella malattia di Crohn e non comune nelle altre indicazioni.

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup>La frequenza è basata su studi clinici sulla malattia di Crohn.

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup>La cefalea è risultata molto comune nello studio sull'arterite a cellule giganti.

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> La frequenza è basata sullo studio sull'arterite a cellule giganti.

## 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. Dei 22 casi di aumento delle transaminasi epatiche, la maggior parte 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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.

## Spondiloartrite assiale

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da spondiloartrite assiale 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.

## Arterite a cellule giganti

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da arterite a cellule giganti trattati con 15 mg di upadacitinib è risultato generalmente coerente con il profilo di sicurezza noto per upadacitinib.

# Infezioni Gravi

Nello studio clinico controllato con placebo, la frequenza delle infezioni gravi nell'arco di 52 settimane è stata del 5,7% nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg e del 10,7% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni gravi a lungo termine per il gruppo trattato con upadacitinib 15 mg è stato di 2,9 eventi per 100 pazienti-anno.

Infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi)

Nello studio clinico controllato con placebo, la frequenza di infezione opportunistica (escluse tubercolosi e herpes zoster) nell'arco di 52 settimane è stata dell'1,9% nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg e dello 0,9% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni opportunistiche a lungo termine (escluse tubercolosi e herpes zoster) per il gruppo trattato con upadacitinib 15 mg è stato di 0,6 eventi per 100 pazienti-anno.

Nello studio clinico controllato con placebo, la frequenza di herpes zoster nell'arco di 52 settimane è stata del 5,3% nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg e del 2,7% nel gruppo placebo. Il tasso di herpes zoster a lungo termine per il gruppo trattato con upadacitinib 15 mg è stato di 4,1 eventi per 100 pazienti-anno.

#### 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 x ULN), dei parametri lipidici, dei valori di CPK (> 5 x ULN) e della neutropenia (ANC < 1 x 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. Alla settimana 52, l'aumento medio del colesterolo LDL dal basale è stato 0,41 mmol/L per upadacitinib 15 mg e 0,56 mmol/L per upadacitinib 30 mg.

## Colite ulcerosa

Il profilo complessivo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da colite ulcerosa è risultato generalmente coerente con quello osservato nei pazienti affetti da artrite reumatoide. Con un periodo di trattamento di induzione di 16 settimane è stato osservato un tasso più elevato di herpes zoster rispetto a un periodo di trattamento di induzione di 8 settimane.

#### Infezioni

Negli studi di induzione controllati con placebo, la frequenza di infezione nell'arco di 8 settimane nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg rispetto al gruppo placebo è stata rispettivamente del 20,7% e del 17,5%. Nello studio di mantenimento controllato con placebo, la frequenza di infezione nell'arco di 52 settimane nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente del 40,4% e del 44,2%, rispetto al 38,8% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni a lungo termine con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stato rispettivamente di 64,5 e 77,8 eventi per 100 pazienti-anno.

Negli studi di induzione controllati con placebo, la frequenza di infezione grave nell'arco di 8 settimane sia nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg sia nel gruppo placebo è stata dell'1,3%. Non sono state osservate ulteriori infezioni gravi nell'arco di 8 settimane di trattamento prolungato con upadacitinib 45 mg. Nello studio di mantenimento controllato con placebo, la frequenza di infezione grave nell'arco di 52 settimane nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente del 3,6% e del 3,2%, rispetto al 3,3% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni gravi a lungo termine nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stato rispettivamente di 3,0 e 4,6 eventi per 100 pazienti-anno. L'infezione grave riportata più frequentemente nelle fasi di induzione e di mantenimento è stata la polmonite da COVID-19.

# Infezioni opportunistiche (esclusa la tubercolosi)

Negli studi di induzione controllati con placebo nell'arco di 8 settimane, la frequenza di infezione opportunistica (escluse tubercolosi e herpes zoster) è stata dello 0,4% nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e dello 0,3% nel gruppo placebo. Non sono state osservate ulteriori infezioni opportunistiche (escluse tubercolosi e herpes zoster) nell'arco di 8 settimane di trattamento prolungato con upadacitinib 45 mg. Nello studio di mantenimento controllato con placebo nell'arco di 52 settimane, la frequenza di infezione opportunistica (escluse tubercolosi e herpes zoster) nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente dello 0,8% e dello 0,8%, rispetto allo 0,8% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni opportunistiche (escluse tubercolosi e herpes zoster) a lungo termine per i gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stato rispettivamente di 0,3 e 0,6 eventi per 100 pazienti-anno.

Negli studi di induzione controllati con placebo nell'arco di 8 settimane, la frequenza di herpes zoster nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg è stata dello 0,6% e dello 0% nel gruppo placebo. La frequenza di herpes zoster è stata del 3,9% nell'arco di 16 settimane di trattamento con upadacitinib 45 mg. Nello studio di mantenimento controllato con placebo nell'arco di 52 settimane, la frequenza di herpes zoster nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente del 4,8% e del 5,6%, rispetto allo 0% nel gruppo placebo. Il tasso di herpes zoster a lungo termine per i gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stato rispettivamente di 4,5 e 7,2 eventi per 100 pazienti-anno.

## Perforazioni gastrointestinali

Nel periodo di mantenimento controllato con placebo, la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 1 paziente trattato con placebo (1,5 per 100 pazienti-anno) e in nessun paziente trattato con upadacitinib 15 mg o 30 mg. Nello studio di estensione a lungo termine, 1 paziente trattato con upadacitinib 15 mg (0,1 per 100 pazienti-anno) e 1 paziente trattato con upadacitinib 30 mg (<0,1 per 100 pazienti-anno) hanno riportato eventi di perforazione gastrointestinale.

#### Anomalie di laboratorio

Negli studi clinici di induzione e di mantenimento, le alterazioni di laboratorio di ALT aumentata e/o AST aumentata ( $\geq$  3 x ULN), valori di CPK (> 5 x ULN) e neutropenia (ANC < 1 x 10 $^9$  cellule/L) associate al trattamento con upadacitinib sono state generalmente simili a quelle osservate negli studi clinici sulla patologia reumatologica e sulla dermatite atopica. Per questi parametri di laboratorio sono state osservate variazioni dose-dipendenti associate al trattamento con upadacitinib 15 mg e 30 mg.

Negli studi di induzione controllati con placebo fino a un massimo di 8 settimane, si sono verificate diminuzioni della conta dei linfociti al di sotto di 0,5 x 10<sup>9</sup> cellule/L in almeno una misurazione, rispettivamente nel 2,0% e nello 0,8% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e nel gruppo placebo. Nello studio di mantenimento controllato con placebo fino a un massimo di 52 settimane, si sono verificate diminuzioni della conta dei linfociti al di sotto di 0,5 x 10<sup>9</sup> cellule/L in almeno una misurazione, rispettivamente nell'1,6%, nell'1,2% e nello 0,8% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg, nel gruppo trattato con upadacitinib 30 mg e nel gruppo placebo. Negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta a un'ALC < 0,5 x 10<sup>9</sup> cellule/L (vedere paragrafo 4.2). Durante il trattamento con upadacitinib nel corso del tempo non sono state osservate variazioni medie rilevanti nelle conte dei linfociti.

Sono stati osservati aumenti dei parametri lipidici a 8 settimane di trattamento con upadacitinib 45 mg e sono rimasti generalmente stabili con il trattamento a più lungo termine con upadacitinib 15 mg e 30 mg. Tra i pazienti degli studi di induzione controllati con placebo 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 8 settimane (compresi i pazienti che avevano un valore elevato isolato):

- Colesterolo totale ≥ 5,17 mmol/L (200 mg/dL): 49% vs 11% rispettivamente nel gruppo che assumeva 45 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Colesterolo LDL ≥ 3,36 mmol/L (130 mg/dL): 27% vs 9% rispettivamente nel gruppo che assumeva 45 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Colesterolo HDL ≥ 1,03 mmol/L (40 mg/dL): 79% vs 36% rispettivamente nel gruppo che assumeva 45 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo
- Trigliceridi ≥ 2,26 mmol/L (200 mg/dL): 6% vs 4% rispettivamente nel gruppo che assumeva 45 mg di upadacitinib e nel gruppo placebo

## Malattia di Crohn

Complessivamente, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da malattia di Crohn trattati con upadacitinib è risultato coerente con il profilo di sicurezza noto per upadacitinib.

## Infezioni gravi

Negli studi di induzione controllati con placebo, la frequenza di infezione grave nell'arco di 12 settimane nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e nel gruppo placebo è stata rispettivamente dell'1,9% e dell'1,7%. Nello studio di mantenimento controllato con placebo, la frequenza di infezione grave nell'arco di 52 settimane nei gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg è stata rispettivamente del 3,2% e del 5,7%, rispetto al 4,5% nel gruppo placebo. Il tasso di infezioni gravi a

lungo termine per i gruppi trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg nei pazienti che hanno risposto a upadacitinib 45 mg come trattamento di induzione è stato rispettivamente di 5,1 e 7,3 eventi per 100 pazienti-anno. Le infezioni gravi riportate più frequentemente negli studi di induzione e di mantenimento sono state le infezioni gastrointestinali.

## Perforazioni gastrointestinali

Durante il periodo controllato con placebo negli studi clinici di induzione di fase 3, la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 1 paziente (0,1%) trattato con upadacitinib 45 mg e in nessun paziente che ha ricevuto placebo per 12 settimane. In tutti i pazienti trattati con upadacitinib 45 mg (n=938) durante gli studi di induzione, la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 4 pazienti (0,4%).

Nel periodo a lungo termine controllato con placebo, la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 1 paziente trattato con placebo (0,7 per 100 pazienti-anno), 1 paziente trattato con upadacitinib 15 mg (0,4 per 100 pazienti-anno) e 1 paziente trattato con upadacitinib 30 mg (0,4 per 100 pazienti-anno). In tutti i pazienti che hanno ricevuto il trattamento di salvataggio con upadacitinib 30 mg (n=336), la perforazione gastrointestinale è stata riportata in 3 pazienti (0,8 per 100 pazienti-anno) nel trattamento a lungo termine.

#### Anomalie di laboratorio

Negli studi clinici di induzione e di mantenimento, le alterazioni di laboratorio di ALT aumentata e/o AST aumentata ( $\geq 3 \times ULN$ ), valori di CPK ( $> 5 \times ULN$ ), neutropenia (ANC  $< 1 \times 10^9$  cellule/L) e parametri lipidici associati al trattamento con upadacitinib sono state generalmente simili a quelle osservate negli studi clinici sulla patologia reumatologica, sulla dermatite atopica e sulla colite ulcerosa. Per questi parametri di laboratorio sono state osservate variazioni dose-dipendenti associate al trattamento con upadacitinib 15 mg e 30 mg.

Negli studi di induzione controllati con placebo fino a un massimo di 12 settimane, si sono verificate diminuzioni delle conte dei linfociti al di sotto di  $0.5 \times 10^9$  cellule/L in almeno una misurazione, rispettivamente nel 2,2% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e nel 2,0% dei pazienti nel gruppo placebo. Nello studio di mantenimento controllato con placebo fino a un massimo di 52 settimane, si sono verificate diminuzioni delle conte dei linfociti al di sotto di  $0.5 \times 10^9$  cellule/L in almeno una misurazione, rispettivamente nel 4,6% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg, nel 5,2% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 30 mg e nell'1,8% dei pazienti nel gruppo placebo. Negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta a un'ALC <  $0.5 \times 10^9$  cellule/L (vedere paragrafo 4.2). Durante il trattamento con upadacitinib nel corso del tempo non sono state osservate variazioni medie rilevanti nelle conte dei linfociti.

Negli studi di induzione controllati con placebo fino a un massimo di 12 settimane, si sono verificate diminuzioni della concentrazione di emoglobina al di sotto di 8 g/dL in almeno una misurazione, rispettivamente nel 2,7% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 45 mg e nell'1,4% dei pazienti nel gruppo placebo. Nello studio di mantenimento controllato con placebo fino a un massimo di 52 settimane, si sono verificate diminuzioni della concentrazione di emoglobina al di sotto di 8 g/dL in almeno una misurazione, rispettivamente nell'1,4% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 15 mg, nel 4,4% dei pazienti nel gruppo trattato con upadacitinib 30 mg e nel 2,8% dei pazienti nel gruppo placebo. Negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta a un'Hb < 8 g/dL (vedere paragrafo 4.2). Durante il trattamento con upadacitinib nel corso del tempo non sono state osservate variazioni medie rilevanti nella concentrazione di emoglobina.

## <u>Anziani</u>

Esistono dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni affetti da dermatite atopica, colite ulcerosa e malattia di Crohn, nei quali complessivamente è stato osservato un tasso più elevato di reazioni avverse con la dose di 30 mg di upadacitinib rispetto alla dose di 15 mg (vedere

paragrafo 4.4).

## Popolazione pediatrica

E' stato trattato un totale di 541 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da dermatite atopica sia negli studi di fase 3 a livello globale (n=343) che nei sottostudi supplementari sugli adolescenti (n=198), di cui 264 sono stati esposti alla dose di 15 mg e 265 sono stati esposti alla dose di 30 mg. Il profilo di sicurezza di upadacitinib 15 mg e 30 mg negli adolescenti è stato simile a quello rilevato negli adulti. Nell'esposizione a lungo termine, la reazione avversa papilloma della cute è stata segnalata nel 3,4% e nel 6,8% dei pazienti adolescenti con dermatite atopica, rispettivamente nei gruppi upadacitinib 15 mg e 30 mg.

## 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, inibitori della chinasi Janus-associata (JAK), codice ATC: L04AF03

#### 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. Le citochine pro-infiammatorie (principalmente IL-6, IL-7, IL-15 e IFN $\gamma$ ) trasducono segnali attraverso la via JAK1 e sono coinvolte nella patologia delle malattie infiammatorie intestinali. L'inibizione di JAK1 con upadacitinib modula la segnalazione delle citochine JAK-dipendenti alla base del processo infiammatorio e dei segni e dei sintomi delle

malattie infiammatorie intestinali.

## 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.

#### Studi sui vaccini

L'influenza di upadacitinib sulla risposta umorale a seguito della somministrazione del vaccino adiuvato con glicoproteina E ricombinante per l'herpes zoster è stata valutata in 93 pazienti con artrite reumatoide in trattamento stabile con upadacitinib 15 mg. Il 98% dei pazienti era in trattamento concomitante con metotrexato. Il 49% dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi orali al basale. L'endpoint primario è stato la proporzione di pazienti con una risposta umorale soddisfacente definita come un aumento  $\geq$  4 volte della concentrazione pre-vaccinazione dei livelli di titolo di antiglicoproteina E alla settimana 16 (4 settimane dopo la seconda dose di vaccino). La risposta umorale alla vaccinazione nei pazienti in trattamento con upadacitinib 15 mg è risultata soddisfacente in 79/90 (88% [95% IC: 81,0; 94,5]) pazienti alla settimana 16.

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 ≥ 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 4). 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. In quattro studi sono state previste

fasi di estensione a lungo termine fino ad un massimo di 5 anni e in uno studio (SELECT-COMPARE) è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino ad un massimo di 10 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 4 Riassunto degli studi clinici

		Bracci di	
Nome dello studio	Popolazione (n)	trattamento	Principali misure di esito
SELECT-EARLY	MTX-naïve <sup>a</sup> (947)	<ul> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>MTX</li> <li>Monoterapia</li> </ul>	<ul> <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> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>MTX</li> <li>Monoterapia</li> </ul>	<ul> <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> <li>Upadacitinib         15 mg         </li> <li>Upadacitinib         30 mg         </li> <li>Placebo</li> <li>Con terapia di fondo con csDMARD</li> </ul>	<ul> <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> <li>Upadacitinib         <ul> <li>15 mg</li> </ul> </li> <li>Placebo</li> <li>Adalimumab         <ul> <li>40 mg</li> </ul> </li> <li>Con terapia di fondo con MTX</li> </ul>	<ul> <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> </ul>

Nome dello studio	Popolazione (n)	Bracci di trattamento		Principali misure di esito
			•	SF-36 PCS Bassa attività di malattia (CDAI) Rigidità mattutina FACIT-F
SELECT- BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul> <li>Upadacitinib         <ul> <li>15 mg</li> </ul> </li> <li>Upadacitinib             <ul> <li>30 mg</li> <li>Placebo</li> </ul> </li> <li>Con terapia di fondo con csDMARD</li> </ul>	•	Endpoint primario: bassa attività di malattia (DAS28-CRP) alla settimana 12 ACR20 Funzione fisica (HAQ-DI) SF-36 PCS

Abbreviazioni: ACR20 (o 50) = miglioramento  $\geq$  20% (o  $\geq$  50%) dell'American College of Rheumatology; bDMARD = farmaco antireumatico biologico modificante la malattia, CRP = proteina Creattiva, 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 ≤3,2) e la remissione clinica (DAS28-CRP <2,6) rispetto a placebo, MTX o adalimumab (Tabella 5). 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. A 3 anni, 297/651 (45,6%) e 111/327 (33,9%) pazienti hanno continuato il trattamento originariamente randomizzato a upadacitinib 15 mg o adalimumab rispettivamente nello studio SELECT-COMPARE e, 216/317 (68,1%) e 149/315 (47,3%) pazienti hanno continuato il trattamento originariamente randomizzato a upadacitinib 15 mg o MTX in monoterapia rispettivamente nello studio SELECT-EARLY. Tra i pazienti che hanno continuato il trattamento originariamente assegnato, la bassa attività di malattia e la remissione clinica sono state mantenute fino a 3 anni.

## 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 5). Il tempo all'insorgenza dell'efficacia è stato rapido tra le varie misurazioni, con risposte maggiori osservate già dalla settimana 1 per ACR20. Tra i pazienti che hanno continuato il trattamento originariamente assegnato sono stati osservati tassi di risposta durevoli (con o senza MTX), con risposte ACR20/50/70 mantenute fino a 3 anni.

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 5 Risposta e remissione

Studio	EA	LECT ARLY K-Naïve	MC	ECT DNO X-IR	N	LECT EXT ARD-IR		SELECT COMPAR MTX-IR	Œ	BE	LECT YOND ARD-IR
	MT	UPA		UPA		UPA		UPA	ADA		UPA
	X	15mg	MTX	15mg	PBO	15mg	PBO	15mg	40mg	PBO	15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Settimana											
	Г	ı				3,2 (% di			ı	ı	1
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°/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		
			CI	R DAS28	-CRP <	2,6 (% di	pazienti				
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>
$24^{c}/26^{d}$	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
				ACI	R20 (%	di pazient	i)				
$12^{a}/14^{b}$	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	$71^{e,j}$	63	28	65 <sup>e</sup>
$24^{c}/26^{d}$	59	79 <sup>g</sup>					36	$67^{g,i}$	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
				ACI	R50 (%	di pazient	i)				
$12^a/14^b$	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°/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		
				ACI	R70 (%	di pazient	i)				
$12^{a}/14^{b}$	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°/26d	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
				CDAI	≤ <u>10 (%</u>	6 di pazie	nti)				
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>1</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24°/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 ≥20% (o ≥50% o ≥70%); ADA = adalimumab; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CR = remissione clinica; CRP = proteina C-reattiva, DAS28 = Disease Activity Score 28 articolazioni; IR = responder inadeguato; LDA = Low Disease Activity; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA= upadacitinib a 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≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX
- f confronto corretto per la molteplicità p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX
- g confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX
- <sup>h</sup> confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs adalimumab
- i confronto nominale p≤0,01 upadacitinib vs adalimumab
- <sup>j</sup> confronto nominale p<0,05 upadacitinib vs adalimumab
- <sup>k</sup> confronto nominale p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX
- <sup>1</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 6). Le analisi dei punteggi di erosione e restringimento della rima articolare sono risultati coerenti con i punteggi complessivi. La percentuale di pazienti senza progressione radiografica (variazione di mTSS ≤ 0) è stata significativamente più alta con upadacitinib 15 mg in entrambi gli studi. L'inibizione della progressione del danno strutturale articolare è stata mantenuta fino alla settimana 96 in entrambi gli studi per i pazienti che hanno continuato il trattamento originariamente assegnato a upadacitinib 15 mg (sulla base dei risultati disponibili di 327 pazienti nello studio SELECT-COMPARE e di 238 pazienti nello studio SELECT-EARLY).

Tabella 6 Alterazioni radiografiche

Studio	SELECT EARLY MTX-Naïve						
		UPA		UPA	ADA		
Gruppo di trattamento	MTX	15 mg	PBO <sup>a</sup>	15 mg	40 mg		
Total Sharp Score modificato	, variazione m	edia rispetto	al basale				
Settimana 24 <sup>b</sup> /26 <sup>c</sup>	0,7	$0,1^{f}$	0,9	$0,2^{g}$	0,1		
Settimana 48	1,0	$0,03^{\rm e}$	1,7	$0,3^{e}$	0,4		
Percentuale di pazienti senza progressione radiografica d							
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	89,9e	74,1	86,4e	87,9		

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; IR = responder inadeguato; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 48 sono derivati mediante estrapolazione lineare

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> SELECT-EARLY

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> SELECT-COMPARE

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup>Nessuna progressione definita come variazione mTSS ≤ 0

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX

f confronto corretto per la molteplicità p≤0,01 upadacitinib vs placebo o MTX

g confronto corretto per la molteplicità p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX

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 7). Il miglioramento dell'HAQ-DI è stato mantenuto fino a 3 anni nei pazienti che hanno continuato il trattamento originariamente assegnato a upadacitinib 15 mg sulla base dei risultati disponibili degli studi SELECT-COMPARE e SELECT-EARLY.

Tabella 7 Variazione media rispetto al basale in HAQ-DIa, b

Studio	EA	ECT RLY -Naïve	SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD- IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
Gruppo di		UPA		UPA		UPA		UPA	ADA		UPA
trattament	MT	15 m	MT	15 m	PB	15 m	PB	15 m	40m	PB	15 m
O	X	g	X	g	O	g	О	g	g	Ο	g
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°/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 24e/26f	-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;

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 nella stanchezza, 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

IR = responder inadeguato; MTX = metotrexato; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

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

<sup>&</sup>lt;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>°</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> SELECT-EARLY

<sup>&</sup>lt;sup>f</sup>SELECT-COMPARE

g confronto corretto per la molteplicità p<0.001 upadacitinib vs placebo o MTX

h confronto nominale p≤0,001 upadacitinib vs placebo o MTX

i confronto nominale p≤0,01 upadacitinib vs adalimumab

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 8). Il tempo di insorgenza dell'efficacia è stato rapido tra le varie misurazioni, con risposte maggiori osservate già dalla settimana 2 per ACR20.

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

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

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

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

Tabella 8 Risposta clinica in SELECT-PsA 1 e SELECT-PsA 2

Studio	SELECT-PsA 1 DMARD-IR non-biologico				T-PsA 2 ARD-IR
Gruppo di trattamento	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
	ACR	20, % di pazienti	i (IC al 95%)		
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)

Studio		SELECT-PsA 1 RD-IR non-biolo		T-PsA 2 ARD-IR				
	ACR50, % di pazienti (IC al 95%)							
Settimana 12	13 (10; 17)	38 (33; 42)	38 (33; 42)	5 (2; 8)	32 (26; 38)			
Settimana 24	19 (15; 23)	52 (48; 57)	44 (40; 49)	9 (6; 13)	38 (32; 45)			
Settimana 56		60 (55; 64)	51 (47; 56)		41 (34; 47)			
	ACR	70, % di pazienti	(IC al 95%)					
Settimana 12	2 (1; 4)	16(12; 19)	14 (11; 17)	1 (0; 1)	9 (5; 12)			
Settimana 24	5 (3; 7)	29 (24; 33)	23 (19; 27)	1 (0; 2)	19 (14; 25)			
Settimana 56		41 (36; 45)	31 (27; 36)		24 (18; 30)			
	MDA	A, % di pazienti (	IC al 95%)					
Settimana 12	6 (4; 9)	25 (21; 29)	25 (21; 29)	4 (2; 7)	17 (12; 22)			
Settimana 24	12 (9; 15)	37 (32; 41) <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)			
Ri	soluzione dell'ent	tesite (LEI=0), %	dei pazienti (l	(C al 95%) <sup>a</sup>				
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)			
Ris	oluzione della da	ttilite (LDI=0), %	6 dei pazienti (	IC al 95%) <sup>b</sup>				
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)			
	PASI7	5, % di pazienti	(IC al 95%) <sup>c</sup>					
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)			
	PASI9	0, % di pazienti	(IC al 95%) <sup>c</sup>					
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)			

Abbreviazioni: ACR20 (o 50 o 70) = miglioramento  $\geq$ 20% (o  $\geq$ 50% o  $\geq$ 70%) dell'American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; bDMARD = farmaco antireumatico biologico modificante la malattia; IR = responder inadeguato; MDA = attività minima di malattia; PASI75 (o 90) = miglioramento  $\geq$ 75% (o  $\geq$ 90%) dello Psoriasis Area and Severity Index; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

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.

<sup>&</sup>lt;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)

<sup>&</sup>lt;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)

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>Nei pazienti con psoriasi BSA ≥3% al basale (rispettivamente n=211, 214 e 211 per SELECT-PSA 1 e rispettivamente n=131 e 130 per SELECT-PSA 2)

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Endpoint primario

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Confronto corretto per la molteplicità p≤0,001 upadacitinib vs placebo

f Confronto corretto per la molteplicità p≤0,001 upadacitinib vs adalimumab (test di non inferiorità)

## 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 9). 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 ≤0,5) è risultata maggiore con upadacitinib 15 mg rispetto al placebo alla settimana 24.

Tabella 9 Variazioni radiografiche in SELECT-PsA 1

Gruppo di trattamento	РВО	UPA 15 mg	ADA 40 mg					
Total Sharp Score modificato, variazione media rispetto al basale (IC al 95%)								
Settimana 24	0,25 (0,13; 0,36)	-0,04 (-0,16; 0,07) <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)					
Percentuale di paz	zienti senza progressione	radiografica <sup>b</sup> , % (IC al 95%	<b>(6)</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								

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 stanchezza, 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

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Tutti i dati relativi al placebo alla settimana 56 sono ricavati mediante estrapolazione lineare

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Nessuna progressione definita in termini di variazione mTSS ≤0,5

Confronto corretto per la molteplicità p≤0,001 upadacitinib vs placebo

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.

Spondiloartrite assiale

Spondiloartrite assiale non radiografica

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 spondiloartrite assiale non radiografica attiva. Lo studio SELECT-AXIS 2 (nraxSpA) è uno studio controllato con placebo di 52 settimane su 314 pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica attiva con una risposta inadeguata ad almeno due FANS o intolleranza o controindicazione per i FANS. I pazienti dovevano aver presentato segni oggettivi di infiammazione indicati dai livelli elevati di proteina C-reattiva (CRP) (definiti come > limite superiore della norma) e/o sacroileite nella risonanza magnetica per immagini (RMI), e nessuna evidenza radiografica di danno strutturale a carico delle articolazioni sacroiliache. Alle visite di screening e al basale, i pazienti presentavano una malattia attiva come definita dall'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 4 e un punteggio di valutazione del mal di schiena totale espresso dal paziente (Patient's Assessment of Total Back Pain score) ≥ 4 basato su una scala di valutazione numerica (NRS, Numerical Rating Scale) da 0 a 10. Al basale, i pazienti presentavano sintomi di spondiloartrite assiale non radiografica per una media di 9,1 anni e il 29,1% dei pazienti era in trattamento concomitante con csDMARD. Il 32,9% dei pazienti ha avuto una risposta inadeguata o un'intolleranza alla terapia con bDMARD. I pazienti hanno ricevuto 15 mg di upadacitinib una volta al giorno o placebo. Alla settimana 52, tutti i pazienti randomizzati al placebo sono passati al trattamento con upadacitinib 15 mg una volta al giorno. L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) alla settimana 14. Nello studio è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a un massimo di 2 anni. Dei pazienti che erano stati inizialmente randomizzati ad upadacitinib, il 75% (117/156) nello studio SELECT AXIS 2 (nr-axSpA) ha continuato la terapia per 2 anni.

## Risposta clinica

Nello studio SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg ha ottenuto una risposta ASAS40 rispetto al placebo alla settimana 14 (Tabella 10).

È stata osservata una differenza numerica tra i gruppi di trattamento a tutti i timepoint dalla settimana 2 alla settimana 14.

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, rispetto al placebo alla settimana 14.

L'efficacia di upadacitinib 15 mg è stata dimostrata nei sottogruppi, inclusi sesso, IMC al basale, durata dei sintomi della spondiloartrite assiale non radiografica, hsCRP al basale, sacroileite alla RMI e uso precedente dei bDMARD.

Tabella 10. Risposta clinica nello studio SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Gruppo di trattamento	PBO	UPA 15 mg						
N	157	156						
AS	ASAS40, % di pazienti (IC al 95%) <sup>a</sup>							
Settimana 14	22,5 (16,0; 29,1)	44,9 (37,1; 52,7)						
Differenza dal placebo (IC al 95%)	22,2 (1	.2,1; 32,3) <sup>b</sup>						
Settimana 52	42,7 (34,9; 50,4)	62,8 (55,2; 70,4) <sup>d</sup>						
ASAS20, % di pazienti (IC al 95%) <sup>a</sup>								
Settimana 14	43,8 (36,0; 51,5)	66,7 (59,3; 74,1) <sup>b</sup>						

Remissione Parziale ASAS, % di pazienti (IC al 95%)						
Settimana 14	7,6 (3,5; 11,8)	18,6 (12,5; 24,7) <sup>c</sup>				
BASDAI 50, % di pazienti (IC al 95%)						
Settimana 14	22,1 (15,5; 28,6)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>				
Variazione dell'ASDAS-CRP rispetto al basale (IC al 95%)						
Settimana 14	-0,71 (-0,85; -0,56)	-1,36 (-1,50; -1,21) <sup>b</sup>				
Malattia Inattiva ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)						
Settimana 14	5,2 (1,7; 8,7)	14,1 (8,6; 19,6)°				
Bassa Attività di Malattia ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)						
Settimana 14	18,3 (12,2; 24,4)	42,3 (34,6; 50,1) <sup>b</sup>				

Abbreviazioni: ASAS20 (o ASAS40) = miglioramento ≥ 20% (o ≥ 40%) dell'ASAS (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 ≥ 20% (≥ 40%) e un miglioramento assoluto rispetto al basale di ≥ 1 (≥ 2) unità (intervallo da 0 a 10) in ≥ 3 domini su 4 (valutazione globale del paziente, mal di schiena Totale, funzionalità ed infiammazione) e nessun peggioramento del potenziale dominio residuo (definito come peggioramento ≥ 20% e ≥ 1 unità per ASAS20 o definita come peggioramento di > 0 unità per ASAS40).
- b Confronto corretto per la molteplicità p≤ 0,001 upadacitinib vs placebo
- <sup>c</sup> Confronto corretto per la molteplicità  $p \le 0.01$  upadacitinib vs placebo
- <sup>d</sup> p nominale≤ 0,001 per il confronto di upadacitinib vs placebo, in conformità con la sequenza di test prespecificata e controllata per molteplicità

Per gli endpoint binari, i risultati si basano sui valori imputati ai non responder in combinazione con i valori imputati multipli. Per gli endpoint continui, i risultati si basano sulla variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale, utilizzando modelli a effetti misti per l'analisi delle misurazioni ripetute.

L'efficacia è stata mantenuta per 2 anni come valutato dagli endpoint presentati nella Tabella 10.

Risposta della funzione fisica e risultati correlati alla salute

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

I pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nel mal di schiena totale e nel mal di schiena notturno rispetto al placebo alla settimana 14.

I pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute e nella salute generale, misurati rispettivamente tramite il questionario sulla qualità della vita della spondilite anchilosante (ASQoL) e l'indice ASAS (ASAS Health Index), rispetto al placebo alla settimana 14.

I miglioramenti in termini di BASFI, mal di schiena totale e notturno, ASQoL e indice ASAS (ASAS Health Index) sono stati mantenuti per 2 anni.

Misurazione oggettiva dell'infiammazione

I segni di infiammazione sono stati valutati mediante RMI ed espressi in termini di variazione rispetto al basale del punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) per le articolazioni sacroiliache. Alla settimana 14, è stato osservato un miglioramento significativo dei segni infiammatori a carico delle articolazioni sacroiliache nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg rispetto al placebo. Il miglioramento nell'infiammazione valutato tramite RMI è stato mantenuto per 2 anni.

Spondilite anchilosante (SA, spondiloartrite assiale radiografica)

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in due studi randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, controllati 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. In entrambi gli studi è stata prevista una fase di estensione a lungo termine fino a 2 anni.

SELECT-AXIS 1 è uno studio di 14 settimane controllato con placebo su 187 pazienti affetti da spondilite anchilosante con risposta inadeguata ad almeno due 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.

SELECT-AXIS 2 (SA) è uno studio di 14 settimane controllato con placebo su 420 pazienti affetti da spondilite anchilosante con precedente esposizione ai bDMARD (il 77,4% mostrava una mancanza di efficacia a un inibitore del TNF o a un inibitore dell'interleuchina-17 (IL-17i), il 30,2% ha mostrato intolleranza, e il 12,9% aveva avuto una precedente esposizione a due bDMARD ma senza una mancanza di efficacia). Al basale, i pazienti presentavano sintomi di spondilite anchilosante per una media di 12,8 anni e circa il 31% dei pazienti era in trattamento concomitante con csDMARD. I pazienti hanno ricevuto upadacitinib 15 mg una volta al giorno o placebo. Alla settimana 14, tutti i pazienti randomizzati al placebo sono passati al trattamento con upadacitinib 15 mg una volta al giorno. L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che ha raggiunto una risposta ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) alla settimana 14.

Dei pazienti che erano stati inizialmente randomizzati ad upadacitinib, il 72% (67/93) nello studio SELECT AXIS 1 ed il 77% (163/211) nello studio SELECT AXIS 2 (SA) hanno continuato la terapia per 2 anni.

## Risposta clinica

In entrambi gli studi, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con 15 mg di upadacitinib ha ottenuto una risposta ASAS40 rispetto al placebo alla settimana 14 (Tabella 11). Una differenza numerica tra i gruppi di trattamento è stata osservata dalla settimana 2 nello studio SELECT-AXIS 1 e dalla settimana 4 nello studio SELECT-AXIS 2 (SA) per ASAS40.

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), hsCRP al basale e uso precedente di bDMARD.

Tabella 11 Risposta clinica

Studio	SELECT-AXIS 1 bDMARD-naïve		SELECT-AXIS 2 (SA) bDMARD-IR		
Gruppo di	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	
trattamento					
N	94	93	209	211	
ASAS40, % di pazienti (IC al 95%) <sup>a,b</sup>					
Settimana 14	25,5 (16,7; 34,3)	51,6 (41,5; 61,8)	18,2 (13,0; 23,4)	44,5 (37,8; 51,3)	
Differenza dal placebo (IC al 95%)	26,1 (12,6; 39,5)°		26,4 (17,9; 34,9)°		
ASAS20, % di pazienti (IC al 95%) <sup>a</sup>					
Settimana 14	40,4 (30,5; 50,3)	64,5 (54,8; 74,2) <sup>e</sup>	38,3 (31,7; 44,9)	65,4 (59,0; 71,8)°	
Remissione Parziale ASAS, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 14	1,1 (0,0; 3,1)	19,4 (11,3; 27,4) <sup>c</sup>	4,3 (1,6; 7,1)	17,5 (12,4; 22,7)°	
BASDAI 50, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 14	23,4 (14,8; 32,0)	45,2 (35,0; 55,3) <sup>d</sup>	16,7 (11,7; 21,8)	43,1 (36,4; 49,8)°	
Variazione dell'ASDAS-CRP rispetto al basale (IC al 95%)					
Settimana 14	-0,54 (-0,71; - 0,37)	-1,45 (-1,62; - 1,28) <sup>c</sup>	-0,49 (-0,62; - 0,37)	-1,52 (-1,64; -1,39) <sup>c</sup>	
Malattia Inattiva ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 14	0	16,1 (8,7; 23,6) <sup>e</sup>	1,9 (0,1; 3,8)	12,8 (8,3; 17,3)°	
Bassa Attività di Malattia ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 14	10,6 (4,4; 16,9)	49,5 (39,3; 59,6) <sup>f</sup>	10,1 (6,0; 14,2)	44,1 (37,4; 50,8)°	
Miglioramento Maggiore ASDAS, % di pazienti (IC al 95%)					
Settimana 14	5,3 (0,8; 9,9)	32,3 (22,8; 41,8) <sup>e</sup>	4,8 (1,9; 7,7)	30,3 (24,1; 36,5) <sup>e</sup>	

<sup>&</sup>lt;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).

Per gli endpoint binari, i risultati alla settimana 14 si basano sull'analisi dei valori imputati ai non responder (SELECT-AXIS 1) e sui valori imputati ai non responder in combinazione con i valori imputati multipli (SELECT-AXIS 2 [SA]). 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.

In entrambi gli studi l'efficacia è stata mantenuta per 2 anni, come valutato dagli endpoint presentati nella Tabella 11.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>Endpoint primario

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Confronto corretto per la molteplicità p≤ 0,001 upadacitinib vs placebo

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup>Confronto corretto per la molteplicità p≤ 0,01 upadacitinib vs placebo

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Confronto non corretto per la molteplicità

f Analisi post-hoc per SELECT-AXIS 1 non corretta per molteplicità

Risposta in termini di funzionalità fisica e risultati correlati alla salute

In entrambi gli studi, 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 della variazione rispetto al basale mediante BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) alla settimana 14. Il miglioramento nel BASFI è stato mantenuto per 2 anni.

Nello studio SELECT-AXIS 2 (SA), i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nel mal di schiena totale e nel mal di schiena notturno rispetto al placebo alla settimana 14. I miglioramenti in termini di mal di schiena totale e mal di schiena notturno sono stati mantenuti per 2 anni

Nello studio SELECT-AXIS 2 (SA), i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute e nella salute generale, misurati rispettivamente tramite ASQoL e l'indice ASAS (ASAS Health Index), rispetto al placebo alla settimana 14. I miglioramenti in termini di ASQoL e indice ASAS (ASAS Health Index) sono stati mantenuti per 2 anni.

#### Entesite

Nello studio SELECT-AXIS 2 (SA), i pazienti con entesite preesistente (n=310) trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento significativo dell'entesite rispetto al placebo, come misurato dalla variazione rispetto al basale del punteggio MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) alla settimana 14. Il miglioramento in termini di entesiti è stato mantenuto per 2 anni.

#### Mobilità spinale

Nello studio SELECT-AXIS 2 (SA), i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg hanno mostrato un miglioramento significativo della mobilità spinale rispetto al placebo, come misurato dalla variazione rispetto al basale di BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) alla settimana 14. Il miglioramento in termini di BASMI è stato mantenuto per 2 anni

# 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. In entrambi gli studi, 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. Il miglioramento dell'infiammazione valutato mediante RMI è stato mantenuto per 2 anni.

## Arterite a cellule giganti

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 15 mg una volta al giorno sono state valutate in SELECT-GCA, uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo in pazienti di età pari o superiore a 50 anni con nuova insorgenza o recidiva di arterite a cellule giganti. Lo studio SELECT-GCA era uno studio di 52 settimane durante il quale 428 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1:1 e trattati una volta al giorno con upadacitinib 15 mg, upadacitinib 7,5 mg o placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo a base di corticosteroidi (prednisone o prednisolone). I gruppi trattati con upadacitinib sono stati sottoposti a un regime prespecificato di riduzione graduale della dose di corticosteroidi con l'obiettivo di raggiungere 0 mg entro 26 settimane; il gruppo trattato con placebo è stato sottoposto a un regime pre-specificato di riduzione graduale della dose di corticosteroidi con l'obiettivo di raggiungere 0 mg entro 52 settimane. L'endpoint primario è stato la proporzione di pazienti che ha raggiunto una remissione sostenuta alla settimana 52, definita dall'assenza di segni e sintomi di arterite a cellule giganti dalla settimana 12 fino alla settimana 52 e dall'aderenza al regime di riduzione graduale della dose di corticosteroidi

definito dal protocollo. I pazienti che hanno interrotto prematuramente il trattamento dello studio (upadacitinib o placebo) o per i quali non era disponibile una valutazione, sono stati classificati come non responder. Nello studio è stata prevista una fase di estensione di 52 settimane, per una durata totale dello studio fino a 2 anni.

# Risposta clinica

Upadacitinib 15 mg e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 26 settimane hanno mostrato superiorità nel raggiungimento della remissione sostenuta libera da corticosteroidi alla settimana 52 rispetto al placebo e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 52 settimane (Tabella 12). I risultati di ciascuna componente di remissione sostenuta e remissione completa sostenuta alla settimana 52 sono stati coerenti con quelli degli endpoint compositi. Per la remissione sostenuta alla settimana 52 (l'endpoint primario), una percentuale simile di pazienti in ciascun braccio è stata classificata come non responder a causa di interruzione prematura del trattamento dello studio (placebo: 19,6%; upadacitinib 15 mg: 20,1%) o a causa di valutazione mancante (placebo: 0,9%; upadacitinib 15 mg: 0,5%).

Gli effetti del trattamento in diversi sottogruppi (sesso, età, etnia, uso precedente di inibitori dell'interleuchina 6, nuova insorgenza o recidiva di arterite a cellule giganti, dose basale dei corticosteroidi e arterite a cellule giganti con o senza polimialgia reumatica) sono stati coerenti con i risultati osservati nella popolazione complessiva dello studio.

Fino alla settimana 52, una percentuale significativamente inferiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 26 settimane ha manifestato almeno una riacutizzazione dell'arterite a cellule giganti rispetto ai pazienti trattati con placebo e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 52 settimane. Inoltre, il rischio di riacutizzazione nel braccio trattato con upadacitinib è stato significativamente inferiore rispetto al braccio placebo in termini di tempo alla prima riacutizzazione fino alla settimana 52 (Tabella 12).

Tabella 12 Risposta clinica in SELECT-GCA

Gruppo di trattamento	PBO + riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 52 settimane N=112	UPA 15 mg + riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 26 settimane N=209	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)
Remissione sostenuta alla settimana 52 <sup>a</sup>	29,0%	46,4%	17,1% <sup>e</sup> (6,3; 27,8)
Remissione completa sostenuta alla settimana 52 <sup>b</sup>	16,1%	37,1%	20,7% <sup>f</sup> (11,3; 30,2)
Remissione completa alla settimana 52°	19,6%	50,2%	30,3% <sup>f</sup> (20,4; 40,2)
Remissione completa alla settimana 24 <sup>c</sup>	36,1%	57,2%	20,8% <sup>f</sup> (9,7; 31,9)
Tempo alla prima riacutizzazione dell'ACG fino alla settimana 52 <sup>d</sup>			0,57 <sup>e,g</sup> (0,399; 0,826)

Pazienti con una	55,6%	34,3%	0,47 <sup>e,h</sup>
o più			(0,29; 0,74)
riacutizzazioni			
dell'ACG fino			
alla settimana 52 <sup>d</sup>			

Abbreviazioni: VES = velocità di eritrosedimentazione; ACG = arterite a cellule giganti; hsCRP = proteina C-reattiva ad alta sensibilità; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

- <sup>a</sup> La remissione sostenuta è definita dal raggiungimento sia dell'assenza di segni e sintomi di ACG dalla settimana 12 fino alla settimana 52 sia dall'aderenza al regime di riduzione graduale della dose di corticosteroidi definito dal protocollo
- <sup>b</sup> La remissione completa sostenuta è definita dal raggiungimento dell'assenza di segni e sintomi di ACG dalla settimana 12 fino alla settimana 52, dalla normalizzazione della VES (a ≤ 30 mm/ora; se la VES è > 30 mm/ora e l'aumento non è attribuibile all'ACG, questo criterio può ancora essere considerato soddisfatto) dalla settimana 12 fino alla settimana 52, dalla normalizzazione dell'hsCRP a < 1 mg/dL senza aumento a ≥ 1 mg/dL (in 2 visite consecutive) dalla settimana 12 fino alla settimana 52 e dall'aderenza al regime di riduzione graduale della dose di corticosteroidi definito dal protocollo
- $^{\circ}$  La remissione completa è definita dal raggiungimento dell'assenza di segni e sintomi di ACG, dalla normalizzazione della VES (a  $\leq$  30 mm/ora; se la VES è > 30 mm/ora e l'aumento non è attribuibile all'ACG, questo criterio può ancora essere considerato soddisfatto), dalla normalizzazione dell'hsCRP a < 1 mg/dL e dall'aderenza al regime di riduzione graduale della dose di corticosteroidi definito dal protocollo
- <sup>d</sup> Una riacutizzazione dell'ACG è definita come un evento che rappresenti una recidiva di segni o sintomi di ACG o una misurazione della VES > 30 mm/ora (attribuibile all'ACG) e che richieda un aumento della dose dei corticosteroidi; è considerata tale solo dopo che siano stati soddisfatti tutti e 3 i seguenti criteri: assenza di recidiva di segni e sintomi di ACG, normalizzazione della VES e nessun aumento della dose di corticosteroidi. Per i soggetti che non dispongono di una valutazione che soddisfi tutti e 3 i criteri, si considera che presentino una riacutizzazione dell'ACG al basale. Il tempo alla prima riacutizzazione dell'ACG è calcolato dal momento in cui sono soddisfatti tutti e tre i criteri riportati sopra. I soggetti che soddisfano tutti e 3 i criteri riportati sopra ma che non manifestano mai una riacutizzazione dell'ACG sono censurati all'ultima valutazione

#### Dose cumulativa di corticosteroidi

Tra i pazienti che hanno completato 52 settimane di follow-up, l'esposizione cumulativa ai corticosteroidi alla settimana 52 è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 26 settimane rispetto al placebo e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 52 settimane (mediana rispettivamente 1 615 mg e 2 882 mg). Il confronto della dose cumulativa di corticosteroidi tra il braccio trattato con upadacitinib ed il braccio placebo è influenzato dai diversi regimi pre-specificati di riduzione graduale della dose degli steroidi nel braccio trattato con upadacitinib rispetto al braccio placebo.

#### Risultati correlati alla salute

La stanchezza è stata valutata utilizzando il punteggio *FACIT-Fatigue*. Alla settimana 52, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 26 settimane hanno mostrato un miglioramento significativamente maggiore dal basale rispetto al placebo e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 52 settimane nel punteggio *FACIT-Fatigue* (4,0; IC al 95%: 1,33; 6,76).

 $<sup>^{\</sup>rm e}$  p  $\leq 0.01$ 

 $p \le 0.001$ 

g Hazard ratio

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> Odds ratio

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante SF-36. Alla settimana 52, i pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 26 settimane hanno mostrato un miglioramento significativamente maggiore dal basale rispetto al placebo e una riduzione graduale della dose di corticosteroidi di 52 settimane nel punteggio *Physical Component Summary* di SF-36 (3,75; IC al 95%: 1,39; 6,11).

#### 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 2.782 pazienti (di età pari o superiore a 12 anni). Upadacitinib è stato valutato in 542 (344 nelle analisi primarie) 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*) ≥ 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*) ≥ 16 (punteggio composito 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*) ≥ 10% ed un punteggio medio settimanale del peggior prurito sulla scala NRS (NRS, *Numerical Rating Scale*) ≥ 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 ≥ 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 13).

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 13 Risultati di efficacia di upadacitinib

Studio	ME	ASURE U	JP 1	MI	EASURE I	UP 2		AD UP	
Gruppo di trattamento	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
Endpoint alla Set	timana 16,	% di resp	onder (IC	al 95%)		I.			
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° (8; 16)	23 <sup>d</sup> (18; 27)
NRS peggior prurito <sup>c</sup> (miglioramento ≥ 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)
Endpoint a insorg	genza prec	oce, % di	responder	(IC al 95	%)				
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 ≥ 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)

Abbreviazioni: UPA= upadacitinib (RINVOO); PBO = placebo

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.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> In base al numero di soggetti randomizzati

b 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 ≥ 2 punti su una scala ordinale da 0 a 4 punti

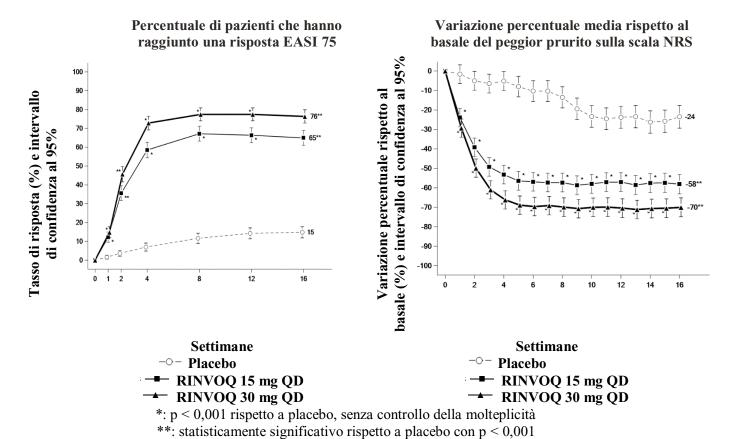
<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei per la valutazione (pazienti con punteggio al basale ≥ 4 sulla NRS del peggior prurito)

d Statisticamente significativo rispetto a placebo con p < 0,001

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> p < 0,001 rispetto a placebo, senza controllo della molteplicità

f 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.

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, etnia 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 14 Risultati relativi agli esiti riportati dal paziente del trattamento con upadacitinib alla settimana 16

Studio	MEASURE UP 1 MEASURE U					JP 2
Gruppo di trattamento	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Numero di soggetti randomizzati	281	281	285	278	276	282
% di responder (IC al 95%)						
ADerm-SS Skin Pain $(miglioramento \ge 4 punti)^a$	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 $(miglioramento \ge 12 \ punti)^{a,b}$	13 (9; 18)	55 <sup>e</sup> (48; 62)	66 <sup>e</sup> (60; 72)	12 (8; 17)	50 <sup>e</sup> (44; 57)	62 <sup>e</sup> (56; 69)

Studio	M	EASURE	UP 1	MEASURE UP 2			
DLQI 0/1°	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

#### Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib sono state valutate in tre studi clinici di fase 3, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo: due studi di induzione replicati, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) e UC-2 (U-ACCOMPLISH) e uno studio di mantenimento, UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance). In aggiunta, la sicurezza e l'efficacia di upadacitinib sono state valutate in uno studio di estensione a lungo termine, UC-4 (U-ACTIVATE).

L'attività di malattia era basata sul punteggio Mayo adattato (aMS, adapted Mayo Score, sistema di punteggio Mayo che esclude la valutazione globale del medico), che è compreso tra 0 e 9 e contiene tre sottopunteggi da 0 (normale) a 3 (più severa) ciascuno: sottopunteggio della frequenza di evacuazione (SFS, Stool Frequency Subscore), sottopunteggio del sanguinamento del retto (RBS, Rectal Bleeding Subscore) e un sottopunteggio di endoscopia (ES) valutato a livello centrale.

#### *Studi di induzione (UC-1 e UC-2)*

Negli studi UC-1 e UC-2, 988 pazienti (rispettivamente 473 e 515 pazienti) sono stati randomizzati a upadacitinib 45 mg una volta al giorno o placebo per 8 settimane, con un rapporto di assegnazione del trattamento di 2:1, e sono stati inclusi nell'analisi di efficacia. Tutti i pazienti arruolati presentavano colite ulcerosa attiva da moderata a severa, definita da un aMS da 5 a 9 con un ES di 2 o 3, e avevano mostrato fallimento a un trattamento precedente, tra cui risposta inadeguata, perdita della risposta o intolleranza al trattamento precedente convenzionale e/o biologico. È stato osservato un fallimento di un trattamento precedente con almeno 1 terapia biologica (fallimento di biologico precedente) rispettivamente nel 52% (246/473) e nel 51% (262/515) dei pazienti. Il fallimento di un trattamento precedente con una terapia convenzionale, ma non con un biologico (senza fallimento di biologico precedente), è stato osservato rispettivamente nel 48% (227/473) e nel 49% (253/515) dei pazienti.

Al basale degli studi UC-1 e UC-2, il 39% e il 37% dei pazienti erano trattati con corticosteroidi, l'1,1% e lo 0,6% dei pazienti erano trattati con metotrexato e il 68% e il 69% dei pazienti erano trattati con amminosalicilati. Durante gli studi non era ammesso l'uso concomitante di tiopurina. L'attività di malattia dei pazienti era moderata (aMS  $\geq$  5,  $\leq$  7) nel 61% e nel 60% dei pazienti e severa (aMS > 7) nel 39% e nel 40% dei pazienti.

L'endpoint primario è stata la remissione clinica in base all'aMS alla settimana 8. Nella Tabella 15 sono mostrati l'endpoint primario e i principali endpoint secondari, tra cui la risposta clinica, la guarigione della mucosa, la guarigione istologica-endoscopica della mucosa e la guarigione profonda della mucosa.

Tabella 15 Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint primari e secondari principali di efficacia alla settimana 8 negli studi di induzione UC-1 e UC-2

		UC-1		UC-2			
		(U-ACHIE	EVE)	(U	-ACCOMP	PLISH)	
			Differenza	-		Differenza	
			tra i			tra i	
Endpoint		UPA	trattamenti		UPA	trattamenti	
	PBO	45 mg	(IC al	PBO	45 mg	(IC al	
	N=154	N=319	95%)	N=174	N=341	95%)	
Remissione clinica <sup>a</sup>	4,8%	26,1%	21,6%*	4,1%	33,5%	29,0%*	
			(15,8; 27,4)			(23,2; 34,7)	
Fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	0,4%	17,9%	17,5%	2,4%	29,6%	27,1%	
Senza fallimento di	9,2%	35,2%	26,0%	5,9%	37,5%	31,6%	
biologico precedente <sup>+</sup>							
Risposta clinicab	27,3%	72,6%	46,3%*	25,4%	74,5%	49,4%*	
_			(38,4; 54,2)			(41,7; 57,1)	
Fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	12,8%	64,4%	51,6%	19,3%	69,4%	50,1%	
Senza fallimento di	42,1%	81,8%	39,7%	31,8%	79,8%	48,0%	
biologico precedente <sup>+</sup>				,	,	Í	
Guarigione della	7,4%	36,3%	29,3%*	8,3%	44,0%	35,1%*	
mucosa <sup>c</sup>			(22,6; 35,9)			(28,6; 41,6)	
Fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	1,7%	27,0%	25,3%	4,8%	37,1%	32,3%	
Senza fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	13,2%	46,8%	33,6%	12,0%	51,2%	39,2%	
Guarigione istologica-	6,6%	30,1%	23,7%*	5,9%	36,7%	30,1%*	
endoscopica della	0,070	30,170	(17,5;30,0)	3,970	30,770	(24,1; 36,2)	
mucosa <sup>d</sup>			(17,3, 30,0)			(24,1, 30,2)	
Fallimento di biologico	1,4%	22,7%	21,3%	4,6%	30,7%	26,1%	
precedente <sup>+</sup>	ĺ	22,770	21,570	7,070	30,770	20,170	
Senza fallimento di	11,8%	38,2%	26,4%	7,2%	42,9%	35,7%	
biologico precedente <sup>+</sup>	1.20/	10 =0 (	0 <b>=</b> 0 (st	4 =0 /	12.50/	44.2074	
Guarigione profonda	1,3%	10,7%	9,7%*	1,7%	13,5%	11,3%*	
della mucosa <sup>e</sup>		6.50/	(5,7; 13,7)	1.10/	0.20/	(7,2; 15,3)	
Fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	0	6,5%	6,5%	1,1%	9,2%	8,1%	
Senza fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	2,6%	15,4%	12,8%	2,4%	17,9%	15,5%	

Abbreviazioni: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = punteggio Mayo adattato (aMS, adapted Mayo Score), basato sul sistema di punteggio Mayo (esclusa la valutazione globale del medico), compreso tra 0 e 9 e contenente tre sottopunteggi da 0 (normale) a 3 (più severa) ciascuno: sottopunteggio della frequenza di evacuazione (SFS, Stool Frequency Subscore), sottopunteggio del sanguinamento del retto (RBS, Rectal Bleeding Subscore) e un sottopunteggio di endoscopia (ES) valutato a livello centrale.

<sup>+</sup>Il numero di pazienti con "Fallimento di biologico precedente" negli studi UC-1 e UC-2 è rispettivamente di 78 e 89 nel gruppo placebo e di 168 e 173 nel gruppo di trattamento con upadacitinib 45 mg; il numero di pazienti "Senza fallimento di biologico precedente" negli studi

		UC-1		UC-2			
		(U-ACHIE	VE)	(U-ACCOMPLISH)			
	Differenza					Differenza	
		tra i				tra i	
Endpoint		UPA	trattamenti		UPA	trattamenti	
	PBO	45 mg	(IC al	PBO	45 mg	(IC al	
	N=154	N=319	95%)	N=174	N=341	95%)	

UC-1 e UC-2 è rispettivamente di 76 e 85 nel gruppo placebo e di 151 e 168 nel gruppo di trattamento con upadacitinib 45 mg.

- \*p < 0,001, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%) a In base all'aMS: SFS  $\leq$  1 e non maggiore del basale, RBS = 0, ES  $\leq$  1 senza friabilità
- <sup>b</sup> In base all'aMS: riduzione di  $\geq$  2 punti e  $\geq$  30% dal basale e diminuzione dell'RBS  $\geq$  1 dal basale o un RBS assoluto < 1.
- <sup>c</sup> ES < 1 senza friabilità
- <sup>d</sup> ES ≤ 1 senza friabilità e punteggio Geboes ≤ 3,1 (indicativo di infiltrazione di neutrofili in < 5% delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione)
- <sup>e</sup> ES = 0, punteggio di Geboes < 2 (indicativo di assenza di neutrofili nelle cripte o nella lamina propria e nessun aumento degli eosinofili, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni. ulcerazioni o tessuto di granulazione)

#### Attività e sintomi della malattia

Il punteggio Mayo adattato parziale (paMS, partial adapted Mayo Score) è suddiviso in SFS e RBS. La risposta sintomatica per paMS è definita come una riduzione di  $\geq 1$  punto e  $\geq 30\%$  dal basale e una diminuzione dell'RBS  $\geq 1$  o un RBS assoluto  $\leq 1$ . È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo per paMS già alla settimana 2 (UC-1: 60,1% vs 27,3% e UC-2: 63,3% vs 25,9%).

# Induzione prolungata

Un totale di 125 pazienti negli studi UC-1 e UC-2, che non hanno raggiunto la risposta clinica dopo 8 settimane di trattamento con upadacitinib 45 mg una volta al giorno, hanno iniziato un periodo di induzione prolungata in aperto di 8 settimane. Dopo il trattamento di ulteriori 8 settimane (16 settimane in totale) con upadacitinib 45 mg una volta al giorno, il 48,3% dei pazienti ha raggiunto una risposta clinica in base all'aMS. Tra i pazienti che hanno risposto al trattamento di 16 settimane con upadacitinib 45 mg una volta al giorno, il 35,7% e il 66,7% dei pazienti hanno mantenuto la risposta clinica in base all'aMS e il 19,0% e il 33,3% dei pazienti hanno raggiunto la remissione clinica in base all'aMS alla settimana 52 rispettivamente con il trattamento di mantenimento con upadacitinib 15 mg e 30 mg una volta al giorno.

# Studio di mantenimento (UC-3)

L'analisi di efficacia dello studio UC-3 è stata valutata in 451 pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica in base all'aMS in 8 settimane di trattamento di induzione con upadacitinib 45 mg una volta al giorno. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere upadacitinib 15 mg, 30 mg o placebo una volta al giorno fino a un massimo di 52 settimane.

L'endpoint primario è stato la remissione clinica in base all'aMS alla settimana 52. Nella Tabella 16 sono mostrati i principali endpoint secondari tra cui il mantenimento della remissione clinica, la remissione clinica senza l'utilizzo di corticosteroidi, la guarigione della mucosa, la guarigione istologica-endoscopica della mucosa e la guarigione profonda della mucosa.

Tabella 16 Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint primari e secondari principali di efficacia alla settimana 52 nello studio di mantenimento UC-3

				Differenza tra i	Differenza tra i
	PBO	UPA	UPA	trattamenti	trattamenti
	N=149	15 mg N=148	30 mg N=154	15 mg vs	30 mg vs
		10 110	1 101	PBO (IC al	PBO
Remissione clinica <sup>a</sup>	12 10/	42.20/	£1.70/	95%)	(IC al 95%)
Remissione clinica	12,1%	42,3%	51,7%	30,7%*	39,0%*
Fallimento di biologico	7,5%	40,5%	49,1%	(21,7; 39,8)	(29,7; 48,2) 41,6%
precedente <sup>+</sup>	7,570	10,570	15,170	33,070	11,070
Senza fallimento di	17,6%	43,9%	54,0%	26,3%	36,3%
biologico precedente <sup>+</sup>	ŕ				,
Mantenimento della	N=54	N=47	N=58	37,4%*	47,0%*
remissione clinica <sup>b</sup>	22,2%	59,2%	69,7%	(20,3; 54,6)	(30,7; 63,3)
Fallimento di biologico	N=22	N=17	N=20	62,8%	59,4%
precedente	13,6%	76,5%	73,0%	02,870	39,470
Senza fallimento di	N=32	N=30	N=38	21,3%	39,9%
biologico precedente	28,1%	49,4%	68,0%		ŕ
Remissione clinica libera	N=54	N=47	N=58	35,4%*	45,1%*
da corticosteroidi <sup>c</sup>	22,2%	57,1%	68,0%	(18,2; 52,7)	(28,7; 61,6)
Fallimento di biologico	N=22	N=17	N=20	57,0%	59,4%
precedente	13,6%	70,6%	73,0%		
Senza fallimento di	N=32	N=30	N=38	21,3%	37,2%
biologico precedente	28,1%	49,4%	65,4%		
Guarigione della mucosa <sup>d</sup>	14,5%	48,7%	61,6%	34,4%*	46,3%*
7.41	<b>=</b> 00/	12.207	76.10/	(25,1; 43,7)	(36,7; 55,8)
Fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	7,8%	43,3%	56,1%	35,5%	48,3%
Senza fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	22,5%	53,6%	66,6%	31,1%	44,1%
Guarigione istologica-	11,9%	35,0%	49,8%	23,8%*	37,3%*
endoscopica della mucosa <sup>e</sup>	11,570		.,,,,,	(14,8; 32,8)	(27,8; 46,8)
Fallimento di biologico	5,2%	32,9%	47,6%	27,7%	42,4%
precedente <sup>+</sup>	,	, , , , ,	,	, , , , ,	,
Senza fallimento di	20,0%	36,9%	51,8%	16,9%	31,8%
biologico precedente <sup>+</sup>					
Guarigione profonda della	4,7%	17,6%	19,0%	13,0%*	13,6%*
mucosa <sup>f</sup>				(6,0; 20,0)	(6,6; 20,6)
Fallimento di biologico precedente <sup>+</sup>	2,5%	17,2%	16,1%	14,7%	13,6%
Senza fallimento di	7,5%	18,0%	21,6%	10,6%	14,2%
biologico precedente <sup>+</sup>	1,5/0	10,070	21,070	10,070	17,2/0
oronogico precedente		<u> </u>	L	I.	1

Abbreviazioni: PBO = placebo; UPA = upadacitinib; aMS = punteggio Mayo adattato (aMS, adapted Mayo Score), basato sul sistema di punteggio Mayo (esclusa la valutazione globale del medico), compreso tra 0 e 9 e contenente tre sottopunteggi da 0 (normale) a 3 (più severa) ciascuno: sottopunteggio della frequenza di evacuazione (SFS, Stool Frequency Subscore), sottopunteggio del sanguinamento del retto (RBS, Rectal Bleeding Subscore) e un sottopunteggio di endoscopia (ES) valutato a livello centrale.

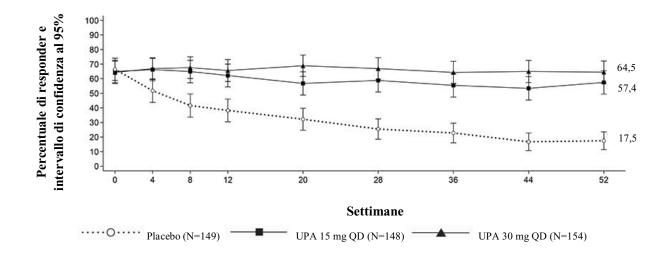
 $<sup>^+</sup>$ Il numero di pazienti con "Fallimento di biologico precedente" è di 81, 71 e 73 rispettivamente nei gruppi placebo, upadacitinib 15 mg e 30 mg. Il numero di pazienti "Senza fallimento di biologico precedente" è di 68, 77 e 81 rispettivamente nei gruppi placebo, upadacitinib 15 mg e 30 mg. \* p < 0,001, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

- <sup>a</sup> In base all'aMS: SFS  $\leq$  1 e non maggiore del basale, RBS = 0, ES  $\leq$  1 senza friabilità
- <sup>b</sup> Remissione clinica in base all'aMS alla settimana 52 tra i pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica alla fine della terapia di induzione.
- <sup>c</sup> Remissione clinica in base all'aMS alla settimana 52 e remissione libera da corticosteroidi per ≥ 90 giorni immediatamente precedenti alla settimana 52 tra i pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica alla fine della terapia di induzione.
- $^d$  ES  $\leq 1$  senza friabilità
- <sup>e</sup> ES ≤ 1 senza friabilità e punteggio Geboes ≤ 3,1 (indicativo di infiltrazione di neutrofili in < 5% delle cripte, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione).
- <sup>f</sup> ES = 0, punteggio di Geboes < 2 (indicativo di assenza di neutrofili nelle cripte o nella lamina propria e nessun aumento degli eosinofili, nessuna distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione).

#### Sintomi della malattia

Rispetto al placebo, un numero maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg una volta al giorno ha raggiunto nel tempo, fino alla settimana 52, la remissione sintomatica per paMS, definita come  $SFS \le 1$  e RBS = 0 (Figura 2).

Figura 2 Percentuale di pazienti con remissione sintomatica in base al punteggio Mayo parziale adattato nel tempo nello studio di mantenimento UC-3



# Valutazione endoscopica

La remissione endoscopica (normalizzazione dell'aspetto endoscopico della mucosa) è definita come ES pari a 0. Alla settimana 8, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 45 mg una volta al giorno rispetto al placebo ha raggiunto la remissione endoscopica (UC-1: 13,7% vs 1,3%, UC-2: 18,2% vs 1,7%). Nello studio UC-3 una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg una volta al giorno ha raggiunto rispetto al placebo la remissione endoscopica alla settimana 52 (24,2% e 25,9% vs 5,6%). Il mantenimento della guarigione della mucosa alla settimana 52 (ES  $\leq$  1 senza friabilità) è stato osservato in una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg una volta al giorno rispetto al placebo (61,6% e 69,5% vs 19,2%) tra i pazienti che hanno raggiunto la guarigione della mucosa alla fine dell'induzione.

#### Qualità della vita

I pazienti trattati con upadacitinib hanno dimostrato un miglioramento significativamente maggiore e clinicamente significativo della qualità della vita correlata alla salute misurata mediante il punteggio totale del questionario della malattia infiammatoria intestinale (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) rispetto al placebo. Sono stati osservati miglioramenti in tutti e 4 i punteggi dei domini: sintomi sistemici (inclusa la stanchezza), attività sociale, attività emotiva e sintomi intestinali (inclusi dolore addominale e urgenza dell'evacuazione). Le variazioni del punteggio totale IBDQ dal basale alla settimana 8 sono state rispettivamente di 55,3 e 21,7 in UC-1 e di 52,2 e 21,1 in UC-2 con upadacitinib 45 mg una volta al giorno rispetto al placebo. Le variazioni del punteggio totale IBDQ dal basale alla settimana 52 sono state di 49,2, 58,9 e 17,9 nei pazienti trattati rispettivamente con upadacitinib 15 mg, 30 mg una volta al giorno e con placebo.

#### Studio di estensione a lungo termine (UC-4)

I pazienti che avevano raggiunto la remissione clinica nello studio UC-3 in base all'aMS a 1 anno erano eleggibili a continuare il trattamento con la stessa dose nello studio di estensione (UC-4). All'inizio dello studio UC-4, 96 e 146 pazienti trattati rispettivamente con upadacitinib 15 mg e 30 mg erano in remissione clinica e 49 e 82 pazienti trattati rispettivamente con upadacitinib 15 mg e 30 mg erano in remissione endoscopica. Questa popolazione si sovrappone parzialmente, ma non completamente, con la popolazione presentata nella tabella precedente che illustra la proporzione di pazienti che soddisfano gli endpoint alla settimana 52 dello studio di mantenimento UC-3. Tra i pazienti che avevano raggiunto la remissione nello studio UC-3 in base all'aMS a 1 anno e avevano a disposizione dati a 96 settimane, 55/70 (78,6%) e 75/89 (84,3%) avevano mantenuto la remissione clinica e 22/34 (64,7%) e 40/54 (74,1%) avevano mantenuto la remissione endoscopica dopo 96 settimane di trattamento aggiuntivo rispettivamente con upadacitinib 15 mg e 30 mg.

Nei pazienti inclusi nello studio di estensione a completamento dello studio UC-3 (1 anno) e dei quali si avevano a disposizione dati a 96 settimane, i miglioramenti dei punteggi totali IBDQ e dei punteggi dei domini IBDQ sono stati mantenuti fino alla settimana 96 dello studio UC-4.

Il profilo di sicurezza di upadacitinib nel trattamento a lungo termine era coerente con quello del periodo controllato con placebo.

#### Malattia di Crohn

L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib sono state valutate in tre studi clinici di fase 3, multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo: due studi di induzione CD-1 (U-EXCEED) e CD-2 (U-EXCEL), seguiti da uno studio con trattamento di mantenimento di 52 settimane e di estensione a lungo termine, CD-3 (U-ENDURE). Gli endpoint co-primari erano la remissione clinica e la risposta endoscopica alla settimana 12 per gli studi CD-1 e CD-2, e alla settimana 52 per lo studio CD-3.

I pazienti arruolati avevano un'età compresa tra 18 e 75 anni e presentavano malattia di Crohn (MC) attiva da moderata a severa, definita da una frequenza di evacuazione media giornaliera di feci molto morbide o liquide (SF, Stool Frequency)  $\geq$  4 e/o un punteggio medio giornaliero del dolore addominale (Abdominal Pain Score, APS)  $\geq$  2 e un punteggio di endoscopia semplice per la MC (Simple Endoscopy Score, SES-CD) valutato a livello centrale  $\geq$  6, o  $\geq$  4 per malattia ileale isolata, esclusa la componente stenosante. I pazienti con stenosi intestinali sintomatiche sono stati esclusi dagli studi sulla MC.

# Studi di induzione (CD-1 e CD-2)

Negli studi CD-1 e CD-2, 1.021 pazienti (rispettivamente 495 e 526 pazienti) sono stati randomizzati a upadacitinib 45 mg una volta al giorno o placebo per 12 settimane, con un rapporto di assegnazione del trattamento di 2:1.

Nello studio CD-1, tutti i pazienti avevano avuto una risposta inadeguata o erano risultati intolleranti al trattamento con una o più terapie biologiche (fallimento di biologico precedente). Di questi pazienti, il 61% (301/495) aveva avuto una risposta inadeguata o era risultato intollerante a due o più terapie biologiche.

Nello studio CD-2, il 45% (239/526) dei pazienti aveva avuto una risposta inadeguata o era risultato intollerante al trattamento con una o più terapie biologiche (fallimento di biologico precedente) e il 55% (287/526) aveva avuto una risposta inadeguata o era risultato intollerante al trattamento con terapie convenzionali ma non alla terapia biologica (senza fallimento di biologico precedente).

Al basale degli studi CD-1 e CD-2, il 34% e il 36% dei pazienti erano trattati con corticosteroidi, il 7% e il 3% dei pazienti erano trattati con immunomodulatori e il 15% e il 25% dei pazienti erano trattati con amminosalicilati.

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con corticosteroidi al basale hanno iniziato un regime di riduzione graduale dei corticosteroidi a partire dalla settimana 4.

Entrambi gli studi comprendevano un periodo di trattamento esteso di 12 settimane con upadacitinib 30 mg una volta al giorno per i pazienti trattati con upadacitinib 45 mg una volta al giorno e che non avevano raggiunto una risposta clinica in base all'SF/APS (riduzione  $\geq$  30% della SF media giornaliera di feci molto morbide o liquide e/o riduzione  $\geq$  30% dell'APS medio giornaliero e nessuno dei due superiore al basale) alla settimana 12.

#### Attività clinica e sintomi della malattia

Negli studi CD-1 e CD-2, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 45 mg ha raggiunto l'endpoint co-primario di remissione clinica alla settimana 12 rispetto al placebo (Tabella 17). L'insorgenza di efficacia è stata rapida ed è stata raggiunta già alla settimana 2 (Tabella 17).

In entrambi gli studi, i pazienti trattati con upadacitinib 45 mg hanno riportato un miglioramento significativamente maggiore dal basale nella stanchezza rispetto al placebo, come misurato dal punteggio FACIT-F alla settimana 12.

#### Valutazione endoscopica

Negli studi CD-1 e CD-2, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 45 mg ha raggiunto l'endpoint co-primario di risposta endoscopica alla settimana 12 rispetto al placebo (Tabella 17). Negli studi CD-1 e CD-2, una percentuale maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 45 mg (rispettivamente 14% e 19%) ha ottenuto un punteggio SES-CD 0-2 rispetto al placebo (rispettivamente 0% e 5%).

Tabella 17 Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint primari e aggiuntivi di efficacia negli studi di induzione CD-1 e CD-2

Studio		CD-1			CD-2	
		(U-EXCEF			(U-EXCE	_ /
Gruppo di trattamento	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Differenza tra i trattament i (IC al 95%)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Differenza tra i trattament i (IC al 95%)
	Endpo	int co-prim	ari alla settim	ana 12	I.	,
Remissione clinica <sup>a</sup>	14%	40%	26% (19; 33)*	22%	51%	29% (21; 36)*
Fallimento di terapia biologica precedente Senza fallimento di terapia biologica				N=78 14% N=98 29%	N=161 47% N=189 54%	33% (22; 44) 26% (14; 37)
precedente  Risposta endoscopica <sup>b</sup>	4%	35%	31%	13%	46%	33%
	4/0	33/0	(25; 37)*			$(26; 40)^*$
Fallimento di terapia biologica precedente				N=78 9%	N=161 38%	29% (19; 39)
Senza fallimento di terapia biologica precedente				N=98 16%	N=189 52%	36% (25; 46)
•	Endpo	int aggiunt	ivi alla settim	ana 12		
Remissione clinica secondo CDAI <sup>c</sup>	21%	39%	18% (10; 26)*	29%	49%	21% (13; 29)*
Risposta clinica (CR-100) <sup>d</sup>	27%	51%	23% (14; 31)*	37%	57%	20% (11; 28)*
Remissione clinica libera da corticosteroidi <sup>a,e</sup>	N=60 7%	N=108 37%	30% (19; 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22; 44)*
Remissione endoscopica <sup>f</sup>	2%	19%	17% (12; 22)*	7%	29%	22% (16; 28)*
Guarigione della mucosa <sup>g</sup>	N=171 0%	N=322 17%	17% (13; 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14; 25)***
Daniariana alkaisa		_	sorgenza prec		2(0/	210/
Remissione clinica alla settimana 4ª	9%	32%	23% (17; 30)*	15%	36%	21% (14; 28)*
CR-100 alla settimana 2 <sup>d</sup>	12%	33%	21% (14; 28)*	20%	32%	12% (4; 19)**

Abbreviazioni: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

<sup>\*</sup>p < 0,001, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

<sup>\*\*\*</sup> p < 0,01, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

\*\*\* Confronto nominale p < 0,001 UPA vs PBO, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> SF media giornaliera ≤ 2,8 e APS medio giornaliero ≤ 1,0 e nessuno dei due superiore al basale <sup>b</sup> Riduzione di SES-CD > 50% rispetto al basale dello studio di induzione (o per pazienti con SES-CD di 4 al basale dello studio di induzione, riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale dello studio di induzione)

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> CDAI < 150

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Riduzione di almeno 100 punti nel CDAI rispetto al basale

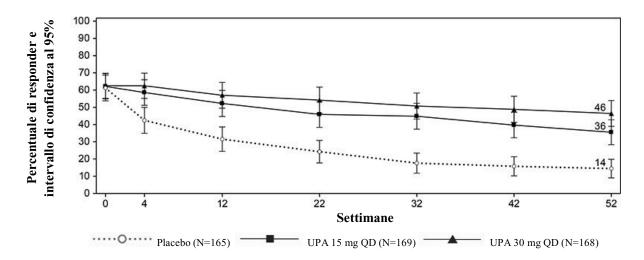
# Studio di mantenimento (CD-3)

L'analisi di efficacia dello studio CD-3 ha valutato 502 pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica in base all'SF/APS in 12 settimane di trattamento di induzione con upadacitinib 45 mg una volta al giorno. I pazienti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere un regime di mantenimento di upadacitinib 15 mg o 30 mg una volta al giorno o placebo per 52 settimane.

#### Attività clinica e sintomi della malattia

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg ha raggiunto l'endpoint co-primario di remissione clinica alla settimana 52 rispetto al placebo (Figura 3, Tabella 18).

Figura 3 Percentuale di pazienti che ha raggiunto la remissione clinica nello studio di mantenimento CD-3



I pazienti trattati con upadacitinib 30 mg hanno riportato un miglioramento significativamente maggiore dal basale nella stanchezza rispetto a placebo, come misurato dal punteggio FACIT-F alla settimana 52.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Interruzione degli steroidi e raggiungimento della remissione clinica tra i pazienti trattati con steroidi al basale

 $<sup>^{\</sup>rm f}$  SES-CD  $\leq$  4 e riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale e nessun sottopunteggio > 1 in alcuna variabile individuale

<sup>&</sup>lt;sup>g</sup> Sottopunteggio SES-CD superficie ulcerata di 0 nei pazienti con sottopunteggio SES-CD superficie ulcerata ≥ 1 al basale

Tabella 18 Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint primari e aggiuntivi di efficacia alla settimana 52 nello studio di mantenimento CD-3

Gruppo di trattamento	PBO <sup>+</sup> N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Differenza tra i trattamenti 15 mg vs PBO (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti 30 mg vs PBO (IC al 95%)
	Endp	oint co-prir	nari		
Remissione clinica <sup>a</sup>	14%	36%	46%	22% (14; 30)*	32% (23; 40)*
Fallimento di terapia biologica	N=126	N=124	N=127	24%	34%
precedente	9%	32%	43%	(14; 33)	(24; 44)
Senza fallimento di terapia	N=39	N=45	N=41	12%	26%
biologica precedente	33%	44%	59%	(-9; 33)	(5; 47)
Risposta endoscopica <sup>b</sup>	7%	28%	40%	21% (14; 28)*	34% (26; 41)*
Fallimento di terapia biologica	N=126	N=124	N=127	19%	35%
precedente	4%	23%	39%	(11; 27)	(26; 44)
Senza fallimento di terapia	N=39	N=45	N=41	22%	26%
biologica precedente	18%	40%	44%	(3; 41)	(7; 45)
	Endp	ooint aggiun	tivi		
Remissione clinica secondo CDAI <sup>c</sup>	15%	37%	48%	24% (15; 32)*	33% (24; 42)*
Risposta clinica (CR-100) <sup>d</sup>	15%	41%	51%	27% (18; 36)*	36% (28; 45)*
Remissione clinica libera da corticosteroidi <sup>a,e</sup>	14%	35%	45%	21% (13; 30)*	30% (21; 39)*
Mantenimento della	N=101	N=105	N=105	32%	40%
remissione clinica <sup>a,f</sup>	20%	50%	60%	$(20;44)^*$	$(28; 52)^*$
Remissione endoscopicag	5%	19%	29%	14% (8; 21)*	24% (16; 31)*
Guarigione della mucosah	N=164	N=167	N=168	10%	21%
Guarigione dena mucosa	4%	13%	24%	(4; 16)***	(14; 27)***
Remissione profonda a,i	4%	14%	23%	10% (4; 16)**	18% (11; 25)*

Abbreviazioni: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

Il gruppo placebo era costituito da pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica in base all'SF/APS con upadacitinib 45 mg al termine dello studio di induzione ed erano stati randomizzati a ricevere il placebo all'inizio della terapia di mantenimento

p < 0,001, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

<sup>\*\*</sup> p < 0,01, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%)

Confronto nominale p < 0,001 UPA vs PBO, differenza tra i trattamenti aggiustata (IC al 95%) <sup>a</sup>SF media giornaliera  $\leq 2.8$  e APS medio giornaliero  $\leq 1.0$  e nessuno dei due superiore al basale Riduzione di SES-CD > 50% rispetto al basale dello studio di induzione (o per pazienti con SES-CD di 4 al basale dello studio di induzione, riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale dello studio di induzione)

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> CDAI < 150

d Riduzione del CDAI  $\geq$  100 punti rispetto al basale

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Liberi da corticosteroidi per 90 giorni prima della settimana 52 e del raggiungimento della remissione clinica. Tra il sottogruppo di pazienti che erano in trattamento con corticosteroidi al

basale dello studio di induzione, il 38% (N=63) nel gruppo upadacitinib 15 mg, il 38% (N=63) nel gruppo upadacitinib 30 mg e il 5% (N=61) nel gruppo placebo erano liberi da corticosteroidi per 90 giorni prima della settimana 52 e in remissione clinica

f Definito come raggiungimento della remissione clinica alla settimana 52 nei pazienti che avevano ottenuto la remissione clinica all'ingresso dello studio di mantenimento

g SES-CD  $\leq$  4 e riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale e nessun sottopunteggio > 1 in alcuna variabile individuale

<sup>h</sup> Sottopunteggio SES-CD superficie ulcerata di 0 nei pazienti con sottopunteggio SES-CD superficie ulcerata ≥ 1 al basale

<sup>i</sup>Remissione clinica e remissione endoscopica

I pazienti che non presentavano risposta clinica in base all'SF/APS al trattamento di induzione con upadacitinib alla settimana 12 negli studi CD-1 e CD-2 (122 pazienti) sono stati trattati con upadacitinib 30 mg una volta al giorno per ulteriori 12 settimane. Di questi pazienti, il 53% ha raggiunto la risposta clinica alla settimana 24. Dei pazienti che hanno risposto al periodo di trattamento esteso e hanno continuato a ricevere il trattamento di mantenimento con upadacitinib 30 mg, il 25% ha raggiunto la remissione clinica e il 22% ha raggiunto la risposta endoscopica alla settimana 52.

#### Valutazione endoscopica

Nello studio CD-3, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg ha raggiunto l'endpoint co-primario di risposta endoscopica alla settimana 52 rispetto al placebo (Tabella 18). In aggiunta agli endpoint endoscopici descritti nella Tabella 18, una percentuale maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg (rispettivamente 11% e 21%) ha ottenuto un punteggio SES-CD 0-2 rispetto al placebo (3%) alla settimana 52. La remissione endoscopica libera da corticosteroidi tra i pazienti trattati con steroidi al basale è stata raggiunta in una percentuale maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg e 30 mg (rispettivamente 17% e 25%) rispetto al placebo (3%) alla settimana 52.

# Risoluzione delle manifestazioni extra-intestinali

La risoluzione delle manifestazioni extra-intestinali è stata osservata in una percentuale maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 15 mg (25%) e in una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con upadacitinib 30 mg (36%) rispetto al placebo (15%) alla settimana 52.

#### Trattamento di salvataggio

Nello studio CD-3, i pazienti che dimostravano una risposta inadeguata o una perdita della risposta durante il mantenimento erano idonei a ricevere un trattamento di salvataggio con upadacitinib 30 mg. Dei pazienti randomizzati al gruppo upadacitinib 15 mg e che hanno ricevuto il trattamento di salvataggio con upadacitinib 30 mg per almeno 12 settimane, l'84% (76/90) ha raggiunto la risposta clinica in base all'SF/APS e il 48% (43/90) ha raggiunto la remissione clinica 12 settimane dopo l'inizio del trattamento di salvataggio.

# Esiti di qualità della vita correlata alla salute

I pazienti trattati con upadacitinib hanno ottenuto un miglioramento maggiore della qualità della vita correlata alla salute (HRQOL, health-related quality of life) misurata mediante il punteggio totale del questionario sulla malattia infiammatoria intestinale (IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) rispetto al placebo. Sono stati osservati miglioramenti in tutti e 4 i punteggi dei domini: sintomi sistemici (inclusa la stanchezza) e sintomi intestinali (inclusi dolore addominale e urgenza dell'evacuazione), nonché attività sociale e attività emotiva. Le variazioni del punteggio totale IBDQ dal basale alla settimana 12 sono state rispettivamente di 46,0 e 21,6 in CD-1 e di 46,3 e 24,4 in CD-2 con upadacitinib 45 mg una volta al giorno rispetto al placebo. Le variazioni del punteggio totale

IBDQ dal basale alla settimana 52 sono state rispettivamente di 59,3, 64,5 e 46,4 nei pazienti trattati con upadacitinib 15 mg, 30 mg una volta al giorno e con placebo.

#### Popolazione pediatrica

Un totale di 542 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 livello globale, di cui 344 sono stati valutati nelle analisi primarie. Gli adolescenti nelle analisi primarie sono stati randomizzati a ricevere 15 mg (N=114) o 30 mg (N=114) di upadacitinib o placebo corrispondente (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 è stato lievemente maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. A entrambe le dosi, il tasso di herpes zoster è stato più alto negli adulti rispetto a quello negli adolescenti.

Tabella 19 Risultati di efficacia di upadacitinib negli adolescenti alla settimana 16

Studio	ME	ASURE	UP 1	MEA	SURE I	U <b>P 2</b>		AD UP	)
Gruppo di	PBO	UPA	UPA	PBO	UPA	UPA	PBO	UPA	UPA
trattamento		15 mg	30 mg		15 mg	30 mg	+	15 mg +	30 mg +
							TCS	TCS	TCS
Numero di									
soggetti	40	42	42	36	33	35	40	39	37
adolescenti									
randomizzati									
% di responder	(IC al 9	5%)							
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8	38	69	3	42	62	8	31	65
	(0;	(23;	(55;	(0; 8)	(26;	(46;	(0;	(16; 45)	(50; 80)
	16)	53)	83)		59)	79)	16)		
EASI 75 <sup>a</sup>	8	71	83	14	67	74	30	56	76
	(0;	(58;	(72;	(3; 25)	(51;	(59;	(16;	(41; 72)	(62; 90)
	17)	85)	95)	, ,	83)	90)	44)		
NRS peggior	15	45	55	3	33	50	13	42	55
prurito <sup>c</sup>	(4;	(30;	(40;	(0; 8)	(16;	(33;	(2;	(26; 58)	(38; 72)
(miglioramento	27)	60)	70)		50)	67)	24)		
$\geq$ 4 punti)									

Abbreviazioni: UPA= upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo

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), dermatite atopica, colite ulcerosa e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

# 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le esposizioni plasmatiche di upadacitinib sono proporzionali alla dose nell'intervallo di dosaggio

I soggetti trattati con farmaco di salvataggio o con dati mancanti sono stati conteggiati come non responder.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> In base al numero di soggetti randomizzati

b 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 ≥ 2 punti su una scala ordinale da 0 a 4 punti.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti idonei per la valutazione (pazienti con punteggio al basale ≥ 4 sulla NRS del peggior prurito).

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 viene 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 di upadacitinib (aumento di AUC del 29% e  $C_{max}$  del 39% fino al 60%). 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 [¹⁴C]-upadacitinib, upadacitinib è stato eliminato principalmente come sostanza immodificata nelle urine (24%) e nelle feci (38%). Circa il 34% della dose di upadacitinib è stato escreto come metaboliti. L'emivita media di eliminazione terminale di upadacitinib variava da 9 a 14 ore.

#### 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 m²), moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 30 a 59 mL/min/1,73 m²) e severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata da 15 a 29 mL/min/1,73 m²), rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. La C<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 di upadacitinib (vedere paragrafo 4.2).

# Compromissione epatica

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

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di upadacitinib non è stata ancora valutata in pazienti pediatrici con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa e malattia di Crohn (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. Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica negli adolescenti di peso < 40 kg.

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

#### Fattori intrinseci

Età, sesso, peso corporeo, popolazione ed etnia non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione di upadacitinib. La farmacocinetica di upadacitinib è coerente tra i pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale, arterite a cellule giganti, dermatite atopica, colite ulcerosa e malattia di Crohn.

# 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, 2 e 5 volte la dose clinica di 30 mg e 1,7 e 4 volte la dose clinica di 45 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 17 e 34 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD, Maximum Recommended Human Dose) di 45 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 9 volte i livelli di esposizione clinica alla MRHD di 45 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, 0,8 e 0,6 volte i livelli di esposizione clinica (basati sull'AUC) alle dosi di 15, 30 e 45 mg (MRHD). Nei conigli è stata osservata una maggiore incidenza di malformazioni cardiovascolari rispettivamente 15, 7,6 e 6 volte i livelli di esposizione clinica alle dosi di 15, 30 e 45 mg (basati sull'AUC).

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.

#### 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) Ossido di ferro giallo (E172) (solamente per il dosaggio di 45 mg)

#### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

# 6.3 Periodo di validità

#### RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato

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

# RINVOQ 30 mg compresse a rilascio prolungato

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

# RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

2 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

#### RINVOQ 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.

# RINVOQ 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.

#### RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

Blister calendario in polivinilcloruro/polietilene/policlorotrifluoroetilene - alluminio in confezioni contenenti 28 compresse a rilascio prolungato.

Flaconi in HDPE con essiccante e tappo in polipropilene in scatola contenente 28 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/1/19/1404/010 EU/1/19/1404/011

# 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2019 Data del rinnovo più recente: 19 settembre 2024

# 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

# **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 educazionale, 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, TEV e tumori maligni 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 educazionale:

# Il materiale educazionale per il medico deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida per gli operatori sanitari
- Scheda per il paziente

#### 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.
- Indicazioni terapeutiche e posologia, fornite per sottolineare il tipo di pazienti in cui deve essere usato upadacitinib.
- Uso nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni
  - O Testo per sottolineare i rischi in questi pazienti e l'uso della dose di 15 mg
- Testo per gli operatori sanitari per informare i pazienti sulla importanza della scheda per il paziente
- Rischio di infezioni gravi ed opportunistiche tra cui la tubercolosi
  - Testo sul rischio di infezioni durante il trattamento con upadacitinib
  - O Testo sull'aumento del rischio di infezioni gravi nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni
  - O 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)
  - O Testo sulla controindicazione nei pazienti con TB attiva e sulla considerazione di terapia anti-TB nei pazienti con TB latente
  - O Testo sull'evitare i vaccini vivi (ad es. Zostavax) prima e durante il trattamento con upadacitinib
  - O 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
  - O 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
  - O Testo sulla teratogenicità di upadacitinib negli animali
  - O Dettagli su come ridurre il rischio di esposizione durante la gravidanza per le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili sulla base di quanto riportato di seguito: upadacitinib è controindicato durante la gravidanza, le pazienti di sesso

femminile 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

- Nei pazienti ad alto rischio di MACE, upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate, con esempi di chi potrebbe essere ad alto rischio.
- O Testo sul rischio di iperlipidemia durante la terapia con upadacitinib
- O 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 evento tromboembolico venoso (TEV) in un paziente e per il quale è necessaria cautela quando si usa upadacitinib.
- O Uso di cautela nei pazienti ad alto rischio durante il trattamento con upadacitinib
- Testo che indica che i pazienti devono essere rivalutati periodicamente per le variazioni del rischio di TEV
- O 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

# • Rischio di tumore maligno

- Nei pazienti ad alto rischio di tumore maligno, upadacitinib deve essere usato solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate, con esempi di chi potrebbe essere ad alto rischio.
- Promemoria in merito alla necessità dell'esame periodico della cute per i pazienti.

#### • Rischio di perforazione gastrointestinale

- O Upadacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti a rischio di perforazione gastrointestinale con esempi di chi potrebbe essere a rischio.
- O Promemoria del fatto che i pazienti che presentano nuovi segni e sintomi addominali devono essere valutati prontamente per l'identificazione precoce della diverticolite o della perforazione gastrointestinale.

#### 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 di NMSC e tumore maligno.
- Testo sull'aumento dose-dipendente dei lipidi plasmatici con upadacitinib.
- 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).
- Testo per sottolineare che per il trattamento deve essere usata la dose efficace più bassa di upadacitinib.

# 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.

#### Informazioni sull'uso di upadacitinib nei pazienti affetti da colite ulcerosa (CU) o malattia di

#### Crohn (MC) da moderata a grave

- Promemoria per rivedere il dosaggio di induzione e di mantenimento nelle informazioni sul prodotto.
- Testo sull'aumento dose-dipendente di infezioni gravi e herpes zoster con upadacitinib.
- Testo sull'aumento dose-dipendente di NMSC e tumore maligno.
- Promemoria per la dose di induzione e di mantenimento in determinate popolazioni (pazienti che assumono potenti inibitori del CYP3A4 e pazienti con compromissione renale severa).
- Testo per sottolineare che per il trattamento di mantenimento deve essere usata la dose efficace più bassa di upadacitinib.

Saranno incluse istruzioni su dove segnalare gli eventi avversi.

Saranno incluse istruzioni su come accedere alle informazioni digitali per gli operatori sanitari, se applicabile.

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- Foglio Illustrativo
- Una scheda per il paziente
  - La scheda per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:
- O Dati di contatto del medico prescrittore di upadacitinib
- O Testo che indica che il paziente deve portare con sé la scheda per il paziente in qualsiasi momento e deve mostrarla agli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure (ovvero, prescrittori non di upadacitinib, operatori sanitari di pronto soccorso, ecc.)
- O 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.
  - Testo per informare i pazienti di avvisare l'operatore sanitario se hanno un'anamnesi positiva per TB o se sono stati in contatto con TB.
- O Descrizione dei rischi specifici per informare il paziente e gli operatori sanitari coinvolti nelle sue cure, tra cui:
  - Rischio di malattia cardiaca:
    - Descrivere i segni/sintomi di malattia cardiaca di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo che possa richiamare l'attenzione del medico
- 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
- O 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
- O Promemoria del rischio di cancro. Riguardo al cancro della cute, promemoria affinché i pazienti informino il medico se notano qualsiasi nuova crescita sulla pelle.
- O Rischio di una perforazione dell'intestino descrizione dei segni/sintomi di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo da potersi rivolgere a un operatore sanitario

# ALLEGATO III ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

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 <u>www.rinvoq.eu</u>
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.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cons	servare 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
	Vie Deutschland GmbH & Co. KG Ilstrasse
6706	51 Ludwigshafen
Gerr	nania
12.	NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
12.	NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
EU/1	1/19/1404/001
13.	NUMERO DI LOTTO
Lotto	
14.	CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA
15.	ISTRUZIONI PER L'USO
16.	INFORMAZIONI IN BRAILLE
rinvo	oq 15 mg
17.	IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
Codi	ce a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.
18.	IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
PC	
SN	
NN	

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

9.

#### INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato upadacitinib

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

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

# 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

# 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Codice QR da includere

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

# 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Cons	servare 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
	Vie Deutschland GmbH & Co. KG Istrasse
	1 Ludwigshafen
Gern	nania
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
rinvo	oq 15 mg
17.	IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
Codi	ce a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.
18.	IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
PC	
SN	
NN	

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

9.

#### INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato upadacitinib

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

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

# 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse a rilascio prolungato.

Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

# 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Codice QR da includere

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

# 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

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	Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.		
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	UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE		
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			
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			
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	Knollstrasse 67061 Ludwigshafen		
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	12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO		
14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA  15. ISTRUZIONI PER L'USO  16. INFORMAZIONI IN BRAILLE  rinvoq 15 mg  17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE	EU/1/19/1404/003		
14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA  15. ISTRUZIONI PER L'USO  16. INFORMAZIONI IN BRAILLE rinvoq 15 mg  17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE	13. NUMERO DI LOTTO		
15. ISTRUZIONI PER L'USO  16. INFORMAZIONI IN BRAILLE rinvoq 15 mg  17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE	Lotto		
16. INFORMAZIONI IN BRAILLE rinvoq 15 mg  17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE	14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA		
16. INFORMAZIONI IN BRAILLE rinvoq 15 mg  17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE			
rinvoq 15 mg  17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE	15. ISTRUZIONI PER L'USO		
rinvoq 15 mg  17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE			
17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE	16. INFORMAZIONI IN BRAILLE		
	rinvoq 15 mg		
	17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE		
18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI			
	18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI		

PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

9.

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 <u>www.rinvoq.eu</u>
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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cons	ervare 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
	Vie Deutschland GmbH & Co. KG
	1 Ludwigshafen
Gern	nania
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
rinvo	oq 15 mg
17.	IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
Codi	ce a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.
18.	IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
DC.	
PC SN	
NN	

# 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato upadacitinib 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 15 mg di upadacitinib. 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO 49 compresse a rilascio prolungato. 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera. Codice QR da includere Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

8.

Scad.

DATA DI SCADENZA

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
18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

#### INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola per flacone (confezione da 30 e 90)

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RINVOQ 15 mg compresse a rilascio prolungato upadacitinib

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

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

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

# 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse a rilascio prolungato 90 compresse a rilascio prolungato

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

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

Non ingerire l'essiccante.

Codice QR da includere

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9.	PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
	servare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale 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
	Vie Deutschland GmbH & Co. KG
	llstrasse 61 Ludwigshafen
	nania
12.	NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
	1/19/1404/002
EU/	1/19/1404/004
13.	NUMERO DI LOTTO
Lott	o
14.	CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA
15.	ISTRUZIONI PER L'USO
16.	INFORMAZIONI IN BRAILLE
rinv	oq 15 mg
17.	IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
Cod	ice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.
Cou	de a barre brainfeilsforlate con identificativo unico incraso.
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.

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
AbbV	Tie (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

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.	
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale	
Uso orale	
Uso orale  Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.  Codice QR da includere	
Uso orale  Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.  Codice QR da includere Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu  6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE	
Uso orale  Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.  Codice QR da includere Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu  6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI	
Uso orale  Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.  Codice QR da includere Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu  6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI  Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.	
Uso orale  Non masticare, frantumare o rompere la compressa. Deglutire intera.  Codice QR da includere Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare www.rinvoq.eu  6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI  Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.	

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cons	servare 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
	Vie Deutschland GmbH & Co. KG Ilstrasse
6706	51 Ludwigshafen
Gerr	nania
12	NUMEDO/D DELL'IALITODIZZAZIONE ALL'UMMICCIONE IN COMMEDCIO
12.	NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
EU/1	1/19/1404/006
13.	NUMERO DI LOTTO
Lotto	
14.	CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA
15.	ISTRUZIONI PER L'USO
16.	INFORMAZIONI IN BRAILLE
rinvo	oq 30 mg
17.	IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
Codi	ce a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.
18.	IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
PC	
SN	
NN	

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 <u>www.rinvoq.eu</u>	
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.	

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Cons	servare 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
	Vie Deutschland GmbH & Co. KG Istrasse
	1 Ludwigshafen
Gern	nania
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
rinvo	oq 30 mg
17.	IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
Codi	ce a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.
18.	IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
PC	
SN	
NN	

# 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 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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

8.

Scad.

DATA DI SCADENZA

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
rinvoq 30 mg
17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

## 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

# 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
	servare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale 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
A11:	
	Vie Deutschland GmbH & Co. KG Ilstrasse
	51 Ludwigshafen nania
GCII	паша
12.	NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
	1/19/1404/007 1/19/1404/008
13.	NUMERO DI LOTTO
Lotte	
14.	CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA
15.	ISTRUZIONI PER L'USO
16.	INFORMAZIONI IN BRAILLE
rinvo	oq 30 mg
17.	IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE
	ice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.
Coa	ce a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.
18.	IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
PC	
SN NN	

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.		

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

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 DADDE DIDIMENCIONALE	
17.	IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE	
18.	IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI	

INFORMAZIONI DA ALTORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO		
Scatola blister/flaconi		
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE		
RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato upadacitinib		
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO(I)		
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 45 mg di upadacitinib.		
3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI		
<u> </u>		
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.		
Non ingerire l'essiccante.		
Codice QR da includere Per ulteriori informazioni e per supporto sull'assunzione di RINVOQ visitare <u>www.rinvoq.eu</u>		
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		
61		

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scad.

# 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Conservare nel flacone originale e tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON 10. UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE **NECESSARIO** 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/1/19/1404/010 EU/1/19/1404/011 **NUMERO DI LOTTO** 13. Lotto 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA 15. **ISTRUZIONI PER L'USO** 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE rinvoq 45 mg **17.** IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC SN NN

Blister		
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE		
RINVOQ 45 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Etichetta del flacone		
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE		
RINVOQ 45 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 45 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.		
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.		

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

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
AbbV	ie (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 RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

#### upadacitinib

# 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
- Spondiloartrite assiale
  - Spondiloartrite assiale non radiografica
  - Spondilite anchilosante (SA, spondiloartrite assiale radiografica)
- Arterite a cellule giganti
- Dermatite atopica
- Colite ulcerosa
- Malattia di Crohn

## 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.

Spondiloartrite assiale (spondiloartrite assiale non radiografica e spondilite anchilosante)
RINVOQ è utilizzato per trattare gli adulti affetti da spondiloartrite assiale. La spondiloartrite assiale è una malattia che causa principalmente infiammazione a carico della colonna vertebrale. Se soffre di spondiloartrite assiale 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 spondiloartrite assiale.

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.

## Arterite a cellule giganti

RINVOQ è utilizzato per trattare gli adulti affetti da arterite a cellule giganti. L'arterite a cellule giganti è una malattia che causa infiammazione dei vasi sanguigni; generalmente colpisce le arterie di medie e grandi dimensioni nella testa, nel collo e nelle braccia.

RINVOQ può contribuire a controllare i segni e i sintomi dell'arterite a cellule giganti, tra cui mal di testa, dolorabilità del cuoio capelluto, dolore alla mandibola e stanchezza. Questi effetti possono facilitare le normali attività quotidiane e quindi migliorare la qualità della vita. L'arterite a cellule giganti è spesso trattata con medicinali chiamati steroidi che sono solitamente efficaci, ma possono avere effetti indesiderati se usati a dosi elevate o se usati per un lungo periodo di tempo. La riduzione della dose degli steroidi può anche causare una riacutizzazione dell'arterite a cellule giganti. L'aggiunta di RINVOQ al trattamento comporta la possibilità di usare gli steroidi per un periodo di tempo più breve, pur mantenendo il controllo dell'arterite a cellule giganti.

## 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.

#### Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino crasso. RINVOQ è usato per il trattamento di adulti affetti da colite ulcerosa che non hanno risposto sufficientemente bene o non hanno tollerato la terapia precedente.

RINVOQ può contribuire a ridurre i segni e i sintomi della malattia, tra cui feci sanguinolente, dolore addominale e l'urgenza e la frequenza delle evacuazioni. Questi effetti possono agevolare le normali attività quotidiane e ridurre la stanchezza.

#### Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria che può interessare qualsiasi parte del tratto digerente, ma più comunemente riguarda l'intestino. RINVOQ è usato per il trattamento di adulti affetti da malattia di Crohn che non hanno risposto sufficientemente bene o non hanno tollerato la terapia precedente.

RINVOQ può contribuire a ridurre i segni e i sintomi della malattia, tra cui l'urgenza e la frequenza delle evacuazioni, il dolore addominale e l'infiammazione del rivestimento dell'intestino. Questi effetti possono agevolare le normali attività quotidiane e ridurre la stanchezza.

# 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 o se contrae spesso infezioni. Informi il medico se manifesta sintomi quali febbre, ferite, sensazione di maggiore stanchezza rispetto al solito o problemi ai denti, perché possono essere segni di infezione. RINVOQ può ridurre la capacità dell'organismo di combattere le infezioni e quindi può causare o il peggioramento di un'infezione esistente oppure aumentare la probabilità di contrarre una nuova infezione. Se ha il diabete o ha un'età pari o superiore a 65 anni, potrebbe avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni
- ha avuto la tubercolosi o è stato a stretto contatto con qualcuno affetto da tubercolosi. Il medico la sottoporrà a test per la tubercolosi prima di iniziare il trattamento con RINVOQ e potrebbe ripetere il test durante il trattamento
- ha avuto un'infezione da herpes zoster virus (fuoco di Sant'Antonio), perché RINVOQ potrebbe permetterne la ricomparsa. Informi il medico se manifesta un'eruzione cutanea dolorosa con comparsa di vescicole, in quanto queste possono essere segni di infezione da herpes zoster virus
- ha mai avuto l'epatite B o C
- ha recentemente avuto o sta pianificando una vaccinazione (immunizzazione) questo perché i vaccini vivi non sono raccomandati durante l'utilizzo di RINVOQ
- ha o ha avuto in passato un cancro, fuma o ha fumato in passato, perché il medico dovrà discutere con lei se RINVOQ è una terapia appropriata nel suo caso
- nei pazienti che assumono RINVOQ è stato osservato cancro della cute non-melanoma. Il medico potrebbe raccomandarle di sottoporsi a esami periodici della cute mentre assume RINVOQ. Se durante o dopo la terapia compaiono nuove lesioni cutanee o se le lesioni esistenti cambiano aspetto, informi il medico.
- ha o ha avuto problemi al cuore, perché il medico dovrà discutere con lei se RINVOQ è una terapia appropriata nel suo caso
- il fegato non funziona come dovrebbe
- ha avuto in passato coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare) o ha un aumentato rischio di svilupparli (ad esempio se è stato recentemente sottoposto ad interventi di chirurgia maggiore, se usa contraccettivi ormonali/terapia ormonale sostitutiva, se le è stato riscontrato un disturbo della coagulazione del sangue o se è stato riscontrato in un suo parente stretto). Il medico discuterà con lei se RINVOQ è una terapia appropriata nel suo caso. Informi il medico se presenta comparsa improvvisa di respiro affannoso o difficoltà a respirare, dolore al torace o dolore nella parte superiore della schiena, gonfiore di una gamba o di un braccio, dolore o dolorabilità a una gamba oppure

arrossamento o alterazione del colore di una gamba o di un braccio, in quanto questi possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene

- ha problemi renali
- ha dolore allo stomaco (addominale) inspiegabile, ha o ha avuto diverticolite (infiammazione dolorosa del rivestimento delle piccole tasche dell'intestino) o ulcere nello stomaco o nell'intestino, o sta assumendo farmaci antinfiammatori non steroidei
- nota ripetutamente una compressa o residui di compressa nelle feci.

Se nota uno dei seguenti effetti indesiderati gravi, si rivolga immediatamente al medico:

- sintomi come eruzione cutanea (orticaria), respirazione difficoltosa o gonfiore delle labbra, della lingua o della gola, in quanto potrebbe avere una reazione allergica. Alcune persone che assumono RINVOQ hanno avuto reazioni allergiche gravi. Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento con RINVOQ, interrompa l'assunzione di RINVOQ e si rivolga immediatamente al pronto soccorso.
- grave dolore di stomaco in particolare accompagnato da febbre, nausea e vomito.

## 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.

I pazienti di età pari o superiore a 65 anni potrebbero presentare un maggior rischio di infezioni, problemi al cuore, incluso attacco cardiaco, e alcuni tipi di cancro. Il medico discuterà con lei se RINVOQ è una terapia appropriata nel suo caso.

## 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, spondiloartrite assiale (spondiloartrite assiale non radiografica e spondilite anchilosante), colite ulcerosa o malattia di Crohn, poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

#### Altri medicinali e RINVOO

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, 6-mercaptopurina, ciclosporina e tacrolimus)
- medicinali che possono aumentare il rischio di perforazione gastrointestinale o diverticolite come gli anti-infiammatori non steroidei (generalmente utilizzati per trattare gli stati dolorosi

- e/o infiammatori di muscoli o articolazioni), e/o gli oppioidi (utilizzati per trattare il dolore grave), e/o i corticosteroidi (generalmente utilizzati per trattare gli stati infiammatori).
- medicinali per il trattamento del diabete o se ha il diabete. Il medico può decidere se ha bisogno di ridurre la dose di medicinale antidiabetico durante l'assunzione di upadacitinib.

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.

#### Contraccezione

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

Se durante l'assunzione di RINVOQ manifesta capogiro o una sensazione di rotazione (vertigine), non guidi veicoli o usi macchinari fino alla loro risoluzione.

## 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

<u>Se è affetto da artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale (spondiloartrite assiale non radiografica e spondilite anchilosante) o arterite a cellule giganti</u>

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

#### Se è affetto da dermatite atopica

Adulti (di età compresa tra 18 e 64 anni):

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 come risponde al medicinale.

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. Il medico potrebbe aumentare la dose a una compressa da 30 mg una volta al giorno a seconda di come risponde al medicinale.

#### Anziani:

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

#### Se è affetto da colite ulcerosa

La dose raccomandata è una compressa da 45 mg una volta al giorno per 8 settimane. Il medico potrebbe decidere di prolungare la dose iniziale di 45 mg per altre 8 settimane (16 settimane in totale). Questa fase sarà seguita dall'assunzione di una compressa da 15 mg o 30 mg una volta al giorno per il trattamento a lungo termine. Il medico potrebbe aumentare o diminuire la dose a seconda del modo in cui lei risponde al medicinale.

#### Anziani:

Se ha 65 anni di età o più, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno per il trattamento a lungo termine.

Il medico potrebbe diminuire la dose se lei ha problemi renali o se le sono stati prescritti altri medicinali.

## Se è affetto da malattia di Crohn

La dose raccomandata è una compressa da 45 mg una volta al giorno per 12 settimane. Questa fase sarà seguita dall'assunzione di una compressa da 15 mg o una compressa da 30 mg una volta al giorno per il trattamento a lungo termine. Il medico potrebbe aumentare o diminuire la dose a seconda del modo in cui lei risponde al medicinale.

#### Anziani:

Se ha 65 anni di età o più, la dose raccomandata è di 15 mg una volta al giorno per il trattamento a lungo termine.

Il medico potrebbe diminuire la dose se lei ha problemi renali o se le sono stati prescritti alcuni altri medicinali.

#### 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.
- Eviti cibi o bevande contenenti pompelmo mentre sta assumendo (o è in trattamento con) RINVOQ poiché questi possono aumentare la probabilità di effetti indesiderati, aumentando la quantità di medicinale nell'organismo.

#### Se prende più RINVOO di quanto deve

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

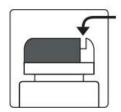
## Se dimentica di prendere RINVOQ

- 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, questo medicinale 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 respiro affannoso, febbre e tosse grassa con muco comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
- infezione del sangue (sepsi) non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)
- reazione allergica (senso di costrizione toracica, respiro sibilante, gonfiore delle labbra, della lingua o della gola, orticaria) 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)

- cancro della cute non-melanoma
- 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 (molto comune nell'arterite a cellule giganti)
- orticaria
- infezione delle vie urinarie
- eruzione cutanea
- sensazione di rotazione (vertigine)
- capogiro
- infezione dei polmoni (bronchite)
- gonfiore dei piedi e delle mani (edema periferico)

## **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
- diverticolite (infiammazione dolorosa del rivestimento delle piccole tasche dell'intestino)
- perforazione gastrointestinale (una perforazione dell'intestino)

## Effetti indesiderati addizionali negli adolescenti con dermatite atopica

## Comuni

• verruche (papilloma della cute)

## 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. Chieda 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).

## RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

- Ogni compressa a rilascio prolungato contiene upadacitinib emiidrato, equivalente a 45 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 giallo (E172) e 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).

## RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato

RINVOQ 45 mg compresse a rilascio prolungato sono compresse da gialle a gialle screziate, oblunghe, biconvesse con impresso 'a45' su un lato.

Le compresse sono fornite in blister o flaconi.

RINVOQ è disponibile in confezioni contenenti 28 compresse a rilascio prolungato. Ogni blister calendario contiene 7 compresse.

RINVOQ è disponibile in flaconi con essiccante contenenti 28 compresse a rilascio prolungato, ogni confezione contiene 1 flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstrasse 67061 Ludwigshafen Germania

#### **Produttore**

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

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

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

**Danmark** 

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland** 

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti** 

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

**France** 

AbbVie

Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland** 

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.:+36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal** 

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

**Sverige** 

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

108

# Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

## 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, https://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.

## 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.