

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 15 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
RINVOQ 30 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
RINVOQ 45 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

RINVOQ 15 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg ta' upadacitinib.

RINVOQ 30 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 30 mg ta' upadacitinib.

RINVOQ 45 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 45 mg ta' upadacitinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod

RINVOQ 15 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Pilloli tawwalin bikonvessi vjola ta' 14 x 8 mm li jerġu l-mediċina bil-mod stampati fuq naħa waħda b'"a15".

RINVOQ 30 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Pilloli tawwalin bikonvessi ħomor ta' 14 x 8 mm li jerġu l-mediċina bil-mod stampati fuq naħa waħda b'"a30".

RINVOQ 45 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

Pilloli tawwalin bikonvessi minn sofor sa sofor imtebbgħa ta' 14 x 8 mm li jerġu l-mediċina bil-mod stampati fuq naħa waħda b'"a45".

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

RINVOQ huwa indikat f'pazjenti adulti għat-trattament ta' artrite rewmatojde moderata sa severa li ma kellhomx rispons adegwat għal, jew li huma intolleranti għal mediċina waħda jew aktar anti-rewmatika li

timmodifika il-marda (DMARDs - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*). RINVOQ jista' jintuża bħala monoterapija jew flimkien ma' methotrexate.

Artrite psorjatika

RINVOQ huwa indikat għat-trattament ta' artrite psorjatika attiva f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għal, jew li huma intolleranti għal DMARD waħda jew aktar. RINVOQ jista' jintuża bħala monoterapija jew flimkien ma' methotrexate.

Spondiloartrite assjali

Spondiloartrite assjali mhux radjografika (nr-axSpA)

RINVOQ huwa indikat għat-trattament ta' spondiloartrite assjali mhux radjografika attiva f'pazjenti adulti b'sinjali oggettivi ta' infjammazzjoni kif indikat minn livelli għolja ta' proteina C-reattiva (CRP - *C-reactive protein*) u/jew immaġni b'reżonanza manjetika (MRI - *magnetic resonance imaging*), li kellhom rispons inadegwat għal mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Spondilite bl-ankilozi (AS, spondiloartrite assjali radjografika)

RINVOQ huwa indikat għat-trattament ta' spondilite bl-ankilozi attivata f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali.

Arterite taċ-ċelluli ġganti

RINVOQ huwa indikat għat-trattament ta' arterite taċ-ċelluli ġganti f'pazjenti adulti.

Dermatite atopika

RINVOQ huwa indikat għat-trattament ta' dermatite atopika moderata sa severa fl-adulti u l-adolesxenti li għandhom 12-il sena jew aktar li huma kandidati għal terapija sistemika.

Kolite ulċerattiva

RINVOQ huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa li kellhom rispons inadegwat, rispons mitluf jew li kienu intolleranti għal terapija konvenzjonali jew għal sustanza bijoloġika.

Il-marda ta' Crohn

RINVOQ huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa li kellhom rispons inadegwat, rispons mitluf jew li kienu intolleranti għal terapija konvenzjonali jew għal sustanza bijoloġika.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'upadacitinib għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' kondizzjonijiet li għalihom huwa indikat upadacitinib.

Pożologija

Artrite rewmatojde, artrite psorjatika u spondiloartrite assjali

Id-doża rakkomandata ta' upadacitinib hi ta' 15 mg darba kuljum.

Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament f'pazjenti bi spondiloartrite assjali li ma wrew l-ebda rispons kliniku wara 16-il ġimgħa ta' trattament. Xi pazjenti b'rispons parzjali inizjali jistgħu sussegwentement imorru għall-aħjar meta t-trattament jitkompla għal aktar minn 16-il ġimgħa.

Arterite taċ-ċelluli ġganti

Id-doża rakkomandata ta' upadacitinib hija ta' 15 mg darba kuljum flimkien ma' kors ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi. Il-monoterapija b'upadacitinib m'għandhiex tintuża għat-trattament ta' rikaduti akuti (ara sezzjoni 4.4).

Abbażi tan-natura kronika tal-arterite taċ-ċelluli ġganti, upadacitinib 15 mg darba kuljum jista' jitkompla bħala monoterapija wara t-twaqqif tal-kortikosteroidi. It-trattament wara 52 ġimgħa għandu jkun iggwidat mill-attività tal-marda, id-diskrezzjoni tat-tabib, u l-għażla tal-pazjent.

Dermatite atopika

Id-doża rakkomandata ta' upadacitinib hi ta' 15 mg jew 30 mg darba kuljum abbażi tal-preżentazzjoni tal-pazjent individwali.

- Doża ta' 15 mg hija rakkomandata għal pazjenti b'riskju oġġla ta' avvenimenti ta' tromboemboliżmu venuż (VTE, venous thromboembolism), avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE, major adverse cardiovascular events) u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4).
- Doża ta' 30 mg darba kuljum tista' tkun xierqa għal pazjenti b'piż kbir hafna tal-marda li mhumiex f'riskju oġġla ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4) jew pazjenti b'rispons inadegwat għal 15 mg darba kuljum.
- F'adolesxenti (12 sa 17-il sena) li jiżnu mill-inqas 30 kg, hija rakkomandata doża ta' 15 mg. Jekk il-pazjent ma jirrispondix b'mod adegwat għal 15 mg darba kuljum, id-doża tista' tiżdied għal 30 mg darba kuljum.
- Għandha tintuża l-inqas doża effettiva biex jinżamm ir-rispons.

Għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Terapiji topiċi fl-istess ħin

Upadacitinib jista' jintuża bi jew mingħajr kortikosteroidi topiċi. Jistgħu jintużaw inibituri topiċi ta' calcineurin għal partijiet sensittivi bħall-wiċċ, l-għonq, u l-partijiet intertriġinużi u ġenitali.

Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament b'upadacitinib fi kwalunkwe pazjent li ma juri l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara 12-il ġimgħa ta' trattament.

Kolite ulċerattiva

Induzzjoni

Id-doża ta' induzzjoni rakkomandata ta' upadacitinib hi ta' 45 mg darba kuljum għal 8 ġimgħat. Għal pazjenti li ma kisbux benefiċċju terapewtiku adegwat sa ġimgħa 8, upadacitinib 45 mg darba kuljum jista' jitkompla għal perjodu ta' 8 ġimgħat addizzjonali (ara sezzjoni 5.1). Upadacitinib għandu jitwaqqaf fi kwalunkwe pazjent li ma juri l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku sa ġimgħa 16.

Manteniment

Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' upadacitinib hi ta' 15 mg jew 30 mg darba kuljum abbażi tal-preżentazzjoni tal-pazjent individwali:

- Doża ta' 15 mg hija rakkomandata għal pazjenti b'riskju oġġla ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4).

- Doża ta' 30 mg darba kuljum tista' tkun xierqa għal xi pazjenti, bħal daww li jkollhom piż kbir ħafna tal-marda jew li jkunu jehtieġu trattament ta' induzzjoni ta' 16-il ġimgħa li mhumieq f'riskju ogħla ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4) jew li ma jurux benefiċċju terapewtiku xieraq għal doża ta' 15 mg darba kuljum.
- Għandha tintuża l-inqas doża effettiva biex jinżamm ir-rispons.

Għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li rrispondew għat-trattament b'upadacitinib, il-kortikosteroidi jistgħu jitnaqqsu u/jew jitwaqqfu skont l-istandard ta' kura.

Il-marda ta' Crohn

Induzzjoni

Id-doża ta' induzzjoni rakkomandata ta' upadacitinib hi ta' 45 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa. Għal pazjenti li ma kisbux benefiċċju terapewtiku adegwat wara l-induzzjoni ta' 12-il ġimgħa inizjali, tista' tiġi kkunsidrata induzzjoni fit-tul għal 12-il ġimgħa addizzjonali b'doża ta' 30 mg darba kuljum. Għal dawn il-pazjenti, upadacitinib għandu jitwaqqaf jekk m'hemm l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara 24 ġimgħa ta' trattament.

Manteniment

Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' upadacitinib hi ta' 15 mg jew 30 mg darba kuljum abbażi tal-preżentazzjoni tal-pazjent individwali:

- Hi rakkomandata doża ta' 15 mg għal pazjenti b'riskju ogħla ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4).
- Doża ta' 30 mg darba kuljum tista' tkun xierqa għal pazjenti li jkollhom piż kbir ħafna tal-marda li mhumieq f'riskju ogħla ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4) jew li ma jurux benefiċċju terapewtiku xieraq għal doża ta' 15 mg darba kuljum.
- Għandha tintuża l-inqas doża effettiva biex jinżamm ir-rispons.

Għal pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, id-doża ta' manteniment rakkomandata hija ta' 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li rrispondew għat-trattament b'upadacitinib, il-kortikosteroidi jistgħu jitnaqqsu u/jew jitwaqqfu skont l-istandard ta' kura.

Interazzjonijiet

Għal pazjenti b'kolite ulċerattiva u bil-marda ta' Crohn li jkunu qed jirċievu inibituri qawwija taċ-ċitokroma P450 (CYP) 3A4 (eż., ketoconazole, clarithromycin), id-doża ta' induzzjoni rakkomandata hi ta' 30 mg darba kuljum u d-doża ta' manteniment rakkomandata hi ta' 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Bidu tad-doża

It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti li jkollhom għadd assolut ta' limfoċiti (ALC - *absolute lymphocyte count*) li huwa $< 0.5 \times 10^9$ ċellula/L, għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) li huwa $< 1 \times 10^9$ ċellula/L jew li għandhom livelli ta' emoglobina (Hb - *haemoglobin*) li huma < 8 g/dL (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Twaqqif tad-doża

It-trattament għandu tiġi interrott jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata.

L-interruzzjoni tad-dożaġġ tista' tkun meħtieġa għall-immaniġġjar ta' anormalitajiet tal-laboratorju kif deskritt f'Tabella 1.

Tabella 1 Mizuri tal-laboratorju u gwida għall-monitoraġġ

Mizuri tal-laboratorju	Azzjoni	Gwida għall-monitoraġġ
Għadd Assolut ta' Newtrofili (ANC)	It-trattament għandu jiġi interrott jekk l-ANC huwa ta' $< 1 \times 10^9$ ċellula/L u jista' jerga' jinbeda ladarba l-ANC jerga' jaqbeż dan il-livell	Evalwa fil-linja bażi u mbagħad mhux aktar tard minn 12-il ġimgħa wara l-bidu tat-trattament. Wara evalwa skont l-immaniġġjar tal-pazjent individwali.
Għadd Assolut ta' Limfoċiti (ALC)	It-trattament għandu jiġi interrott jekk l-ALC huwa ta' $< 0.5 \times 10^9$ ċellula/L u jista' jerga' jinbeda ladarba l-ALC jerga' jaqbeż dan il-livell	
Emoglobina (Hb)	It-trattament għandu jiġi interrott jekk l-Hb huwa ta' < 8 g/dL u jista' jerga' jinbeda ladarba l-Hb jerga' jaqbeż dan il-livell	
Transaminases tal-fwied	It-trattament għandu jiġi interrott temporanjament jekk ikun hemm suspett ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	Evalwa fil-linja bażi u wara, skont l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent.
Lipidi	Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi internazzjonali għall-iperlipidemija	Evalwa 12-il ġimgħa wara li jinbeda t-trattament u wara, skont il-linji gwida kliniċi internazzjonali għall-iperlipidemija

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Artrite rewmatojde, artrite psorjatika, u spondiloartrite assjali

Hemm *data* limitata dwar pazjenti li għandhom 75 sena u aktar (ara sezzjoni 4.4).

Dermatite atopika

Għad-dermatite atopika, mhumiex rakkomandati dożi oġġla minn 15 mg darba kuljum f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn

Għal kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn, mhumiex rakkomandati dożi oġġla minn 15 mg darba kuljum għal terapija ta' manteniment f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' upadacitinib f'pazjenti li għandhom 75 sena u aktar għadhom ma ġewx determinati.

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat. Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' upadacitinib f'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2). Upadacitinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever renali kif deskritt f'Tabella 2. L-użu ta' upadacitinib ma ġiex studjat f'individwi b'marda tal-kliwi li tkun tinsab fl-aħħar stadju u għalhekk mhux rakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti.

Tabella 2 Doża rakkomandata għal indeboliment renali sever^a

Indikazzjoni terapewtika	Doża rakkomandata ta' darba kuljum
Artrite rewmatojde, artrite psorjatika, spondiloartrite assjali, arterite taċ-ċelluli ġganti, dermatite atopika	15 mg
Kolite ulċerattiva, il-marda ta' Crohn	Induzzjoni: 30 mg
	Manteniment: 15 mg
^a rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR, <i>estimated glomerular filtration rate</i>) ta' 15 sa < 30 mL/min/1.73 m ²	

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B) tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Upadacitinib m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever (Child-Pugh C) tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' RINVOQ fit-tfal b'dermatite atopika li għandhom inqas minn 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' RINVOQ fi tfal u adolexxenti b'artrite rewmatojde, artrite psorjatika, spondiloartrite assjali, kolite ulċerattiva, u l-marda ta' Crohn, li għandhom minn 0 sa inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' RINVOQ fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' arterite taċ-ċelluli ġganti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

RINVOQ għandu jittiehed mill-ħalq darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta u jista' jittiehed fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jinqasmu, jitgħaffgu jew jintmagħdu sabiex jiġi żgurat li d-doża kollha tittiehed b'mod korrett.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tuberkulożi (TB - *tuberculosis*) attiva jew infezzjonijiet serji attivi (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Upadacitinib għandu jintuża biss jekk m'hemm l-ebda trattament alternattiv adattat disponibbli f'pazjenti:

- li għandhom 65 sena u aktar;
- pazjenti bi storja ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku jew b'fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari (bħal dawk li bħalissa jpejpu jew li fil-passat kienu jpejpu għal żmien twil);
- pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' tumor malinn (eż. tumor malinn attwali jew storja ta' tumor malinn)

L-użu f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar

Meta wieħed iqis iż-żieda fir-riskju ta' MACE, tumuri malinni, infezzjonijiet serji, u mortalità minn kull kawża f'pazjenti ta' 65 sena u aktar, kif osservat fi studju kbir ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' Janus Kinase [JAK]) fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, upadacitinib għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti jekk ma jkun hemm l-ebda trattament xieraq alternattiv disponibbli.

F'pazjenti ta' 65 sena u aktar, hemm iż-żieda fir-riskju ta' reazzjonijiet avversi b'upadacitinib 30 mg darba kuljum. Konsegwentement, id-doża rakkomandata għall-użu fit-tul f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti hija ta' 15 mg darba kuljum (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Prodotti mediċinali immunosoppressivi

Il-kombinazzjoni flimkien ma' immunosoppressivi potenti oħrajn bħal azathioprine, 6-mercaptopurine, ciclosporin, tacrolimus, u DMARDs bijoloġiċi jew inibituri oħrajn ta' JAK ma gietx evalwata fi studji kliniċi u mhijiex rakkomandata minhabba li r-riskju ta' immunosoppressjoni addizzjonali ma jistax jiġi eskluż.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji u xi kultant fatali ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu upadacitinib. L-iktar infezzjonijiet serji frekwenti li ġew irrappurtati b'upadacitinib kienu jinkludu pnemonja (ara sezzjoni 4.8) u ċellulite. Każijiet ta' meningite batterjali u sepsis ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu upadacitinib. Fost l-infezzjonijiet opportunistiċi, it-tuberkulożi, l-herpes zoster multidermatomali, il-kandidijasi orali/esofagali, u l-cryptococcus ġew irrappurtati b'upadacitinib.

Upadacitinib m'għandux jinbeda f'pazjenti b'infezzjoni serja attiva, inklużi infezzjonijiet lokalizzati (ara sezzjoni 4.3).

Ikkunsidra r-riskji u l-benefiċċji tat-trattament qabel ma jinbeda upadacitinib f'pazjenti:

- b'infezzjoni kronika jew rikorrenti
- li jkunu ġew esposti għat-tuberkulożi
- bi storja medika ta' infezzjoni serja jew opportunistika
- li kienu residenti jew li vvjaġġaw f'żoni fejn kien hemm tuberkulożi endemika jew mikozi endemika, jew
- b'kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippredisponuhom għal infezzjoni.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta' sinjali u sintomi ta' infezzjoni matul u wara t-trattament b'upadacitinib. It-terapija b'upadacitinib għandha tiġi interrotta jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja jew opportunistika. Pazjent li jiżviluppa infezzjoni ġdida matul it-trattament b'upadacitinib, għandu jsirli ttestjar dijanjostiku komplut u fil-pront, li jkun adattat għal pazjent immunokompromess; għandha tinbeda terapija kontra l-mikrobi adattata, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib, u t-terapija b'upadacitinib għandha tiġi interrotta jekk il-pazjent ma jkunx qed

jirrispondi għat-terapija kontra l-mikrobi. It-terapija b'upadacitinib tista' titkompla ladarba l-infezzjoni tiġi kkontrollata.

Kienet osservata rata oġġla ta' infezzjonijiet serji b'upadacitinib 30 mg meta mqabbel ma' upadacitinib 15 mg.

Minhabba li hemm inċidenza oġġla ta' infezzjonijiet fl-anzjani u diabetiċi b'mod ġenerali għandu jkun hemm kawtela meta jingħata trattament lil anzjani u pazjenti bid-diġabete. F'pazjenti ta' 65 sena u aktar, upadacitinib għandu jintuża biss jekk m'hemm l-ebda trattament alternattiv adattat disponibbli (ara sezzjoni 4.2).

Tuberkulozi

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għat-tuberkulozi (TB) qabel ma jibdwu it-trattament b'upadacitinib. Upadacitinib m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom TB attiva (ara sezzjoni 4.3). Għandha tiġi kkunsidrata terapija kontra t-TB qabel ma jinbeda upadacitinib f'pazjenti li ma kinux ittrattati fil-passat għat-TB mhux attiva, jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal infezzjoni tat-TB.

Huwa rakkomandat li ssir konsultazzjoni ma' tabib li jkollu għarfien espert fit-trattament tat-TB, sabiex dan jgħin fid-deċiżjoni dwar jekk il-fatt li tinbeda terapija kontra t-TB huwiex adattat għal pazjent individwali.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-iżvilupp ta' sinjali u sintomi ta' TB, inklużi pazjenti li kellhom test b'riżultat negattiv għal infezzjoni ta' TB mhux attiva qabel ma tinbeda t-terapija.

Attivazzjoni virali mill-ġdid

Attivazzjoni virali mill-ġdid, inklużi każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-herpes (eż., herpes zoster), ġiet irrappurtata fl-istudji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta' żvilupp tal-herpes zoster jidher li huwa oġġla f'pazjenti Ġappuniżi trattati b'upadacitinib. Jekk pazjent jiżviluppa herpes zoster, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien tat-terapija b'upadacitinib sakemm jgħaddi l-episodju.

L-ittestjar għall-epatite virali, u l-monitoragg għall-attivazzjoni mill-ġdid għandhom isiru qabel il-bidu u waqt it-terapija b'upadacitinib. Pazjenti li kellhom riżultat pożittiv għall-antikorp tal-epatite C u l-RNA tal-virus tal-epatite C ġew esklużi mill-istudji. Pazjenti li kellhom riżultat pożittiv għall-antiġen tal-wiċċ tal-Epatite B jew DNA tal-virus tal-epatite B ġew esklużi mill-istudji kliniċi. Jekk jiġi skopert DNA tal-virus tal-epatite B waqt li jkun qed jingħata upadacitinib, għandu jiġi kkonsultat speċjalist tal-fwied.

Tilqim

M'hemmx *data* disponibbli dwar ir-rispons għat-tilqim b'vaċċini haġġin f'pazjenti li jirċievu upadacitinib. L-użu ta' vaċċini haġġin, attenwati waqt jew immedjatement qabel it-terapija b'upadacitinib mhuwiex rakkomandat. Qabel ma jinbeda t-trattament b'upadacitinib, huwa rakkomandat li l-pazjenti jingħataw it-tilqim kollu, inkluż tilqim profilattiku għal zoster, b'konformità mal-linji gwida kurrenti dwar it-tilqim (ara sezzjoni 5.1).

Tumuri malinni

Limfoma u tumuri malinni oħra ġew irrappurtati f'pazjenti li qed jirċievu inibituri ta' JAK, inkluż upadacitinib.

Fi studju kbir randomizzat ikkontrollat bis-sustanza attiva dwar tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti bl-artrite rewmatojde ta' 50 sena jew aktar b'tal-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wieħed addizzjonali, ġiet osservata rata oġġla ta' tumuri malinni, b'mod partikolari kanċer tal-pulmun, limfoma u

kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri tal-fattur tan-nekrozi tat-tumur (TNF, *tumour necrosis factor*).

Kienet osservata rata oġhla ta' tumuri malinni b'upadacitinib 30 mg meta mqabbel ma' upadacitinib 15 mg.

F'pazjenti ta' 65 sena u aktar, pazjenti li bħalissa jpejpu jew li fil-passat kienu jpejpu għal żmien twil, jew pazjenti b'fatturi oħra ta' riskju ta' tumur malinn (eż. tumur malinn attwali jew storja ta' tumuri malinni), upadacitinib għandu jintuża biss jekk ma jkun hemm l-ebda trattament alternattiv adatt disponibbli.

Kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma (NMSC)

NMSCs ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'upadacitinib (ara sezzjoni 4.8). Kienet osservata rata oġhla ta' NMSC b'upadacitinib 30 mg meta mqabbel ma' upadacitinib 15 mg. Eżami perijodiku tal-ġilda hu rakkomandat għall-pazjenti kollha, partikolarment dawk li għandhom fatturi ta' riskju għal kanċer tal-ġilda.

Anormalitajiet ematoloġiċi

Għadd Assolut tan-Newtrofili (ANC) $< 1 \times 10^9$ ċelluli/L, Għadd Assolut tal-Limfoċiti (ALC) $< 0.5 \times 10^9$ ċelluli/L u emoglobina < 8 g/dL ġew irrappurtati f' ≤ 1 % mill-pazjenti fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). It-trattament m'għandux jinbeda, jew għandu jiġi interrott temporanjament f'pazjenti b'ANC $< 1 \times 10^9$ ċelluli/L, ALC $< 0.5 \times 10^9$ ċelluli/L jew emoglobina < 8 g/dL osservati waqt l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

Titqib gastrointestinali

Ġew irrappurtati avvenimenti ta' divertikulite u titqib gastrointestinali fil-provi kliniċi u minn sorsi ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

Upadacitinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju ta' titqib gastrointestinali (eż., pazjenti b'marda divertikulari, storja medika ta' divertikulite, jew li qed jieħdu mediċini kontra l-infjammazzjoni (NSAIDs, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), kortikosteroidi, jew opjojdi). Pazjenti b'marda ta' Crohn attiva jinsabu f'riskju oġhla li jiżviluppaw titqib intestinali. Il-pazjenti li jiżviluppaw sinjali u sintomi addominali ġodda għandhom jiġu evalwati minnufih għall-identifikazzjoni bikrija tad-divertikulite jew it-titqib gastrointestinali.

Avvenimenti kardjovaskulari avversi ewlenin

Ġew osservati avvenimenti ta' MACE fi studji kliniċi b'upadacitinib.

Fi studju kbir ikkontrollat bis-sustanza attiva dwar tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK), fejn il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'pazjenti bl-artrite rewmatojde ta' 50 sena jew aktar b'tal-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wieħed addizzjonali, ġiet osservata rata oġhla ta' MACE, definita bħala mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*) mhux fatali u puplesija mhux fatali b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

Għalhekk, f'pazjenti ta' 65 sena u aktar, pazjenti li bħalissa jpejpu jew li fil-passat kienu jpejpu għal żmien twil, u pazjenti bi storja ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku jew fatturi ta' riskju kardjovaskulari oħra, upadacitinib għandu jintuża biss jekk ma jkun hemm l-ebda trattament alternattiv adatt disponibbli.

Lipidi

It-trattament b'upadacitinib gie assoċjat ma' żidiet dipendenti fuq id-doża fil-parametri tal-lipidi, inkluż il-kolesterol totali, kolesterol ta' 'lipoproteina ta' densità baxxa (LDL - *low-density lipoprotein*), u kolesterol ta' lipoproteina ta' densità għolja (HDL - *high-density lipoprotein*) (ara sezzjoni 4.8). Żidiet f'LDL kolesterol naqsu għal livelli ta' qabel it-trattament b'rispons għat-terapija bl-istatins, għalkemm l-evidenza hi limitata. L-effett ta' dawn iż-żidiet fil-parametri tal-lipidi fuq il-morbidità u l-mortalità kardjovaskulari ma kienx stabbilit (ara sezzjoni 4.2 għal gwida dwar il-monitoraġġ).

Żidiet ta' transaminases epatiċi

It-trattament b'upadacitinib gie assoċjat ma' żieda fl-inċidenza ta' żieda fl-enzimi tal-fwied meta mqabbla mal-placebo (ara sezzjoni 4.8).

It-transaminases epatiċi jridu jiġu evalwati fil-linja bażi u wara, skont l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent. L-investigazzjoni fil-pront tal-kawża għaż-żieda fl-enzimi tal-fwied hi rakkomandata biex jiġu identifikati każijiet potenzjali ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina.

Jekk jiġu osservati żidiet fl-ALT jew l-AST waqt l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent u jkun hemm suspett ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, it-terapija b'upadacitinib għandha tiġi interrotta sakemm din id-dijanjozi tiġi eskluża.

Tromboemboliżmu fil-vini

Gew osservati avvenimenti ta' trombozi fil-vini tal-fond (DVT - *deep venous thrombosis*) u emboliżmu pulmonari (PE - *pulmonary embolism*) fi provi kliniċi għal upadacitinib.

Fi studju kbir ikkontrollat bis-sustanza attiva dwar tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK), fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'pazjenti bl-artrite reumatika ta' 50 sena jew aktar b'tal-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wiehed addizzjonali, giet osservata rata oghla dipendenti fuq id-doża ta' VTE, inklużi DVT u PE b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni (ara wkoll sezzjoni 4.4 "Avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri" u "Tumuri malinni") upadacitinib għandu jintuża biss jekk ma jkun hemm l-ebda trattament alternattiv adatt disponibbli.

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal VTE magħrufa għajr fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni, upadacitinib għandu jintuża b'kawtela. Il-fatturi ta' riskju għal VTE għajr fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni jinkludu VTE preċedenti, pazjenti li tkun qed issir ilhom operazzjoni maġġuri, immobilizzazzjoni, l-użu ta' kontraċettivi ormonali kombinati jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, u disturb tal-koagulazzjoni li jintiret. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid perijodikament waqt it-trattament b'upadacitinib biex jiġu evalwati il-bidliet fir-riskju għal VTE. Pazjenti b'sinjali u sintomi ta' VTE għandhom jiġu evalwati fil-pront u t-trattament għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'suspett ta' VTE, irrispettivament mid-doża.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Gew irrappurtati reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva bħal anafilassi u anġjoedema f'pazjenti li kienu qed jirċievu upadacitinib. Jekk isseħħ reazzjoni ta' sensittività eċċessiva klinikament sinifikanti, it-trattament b'upadacitinib irid jitwaqqaf u trid tinbeda terapija xierqa (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Ipoglicemija f'pazjenti ttrattati għad-dijabete

Kien hemm rapporti ta' ipoglicemija wara l-bidu tal-użu ta' inibituri ta' JAK, inkluż upadacitinib, f'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament għad-dijabete. L-aġġustament fid-doża ta' prodotti mediċinali kontra d-dijabete jista' jkun neċessarju f'każ li ssehh ipoglicemija.

Fdal tal-Medikazzjoni fl-Ippurgar

Kien hemm rapporti ta' fdal tal-medikazzjoni fl-ippurgar jew fil-ħruġ tal-ostomija f'pazjenti li kienu qed jiehdu upadacitinib. Il-maġġoranza tar-rapporti ddeskrivew kundizzjonijiet gastrointestinali anatomiċi (eż., iljostomija, kolostomija, risezzjoni intestinali) jew funzjonali b'hinijiet ta' tranżitu gastrointestinali mqassra. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkuntattjaw lill-professjonista tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk jiġi osservat fdal tal-medikazzjoni b'mod ripetut. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati klinikament, u għandu jiġi kkunsidrat trattament alternattiv jekk ikun hemm rispons terapewtiku mhux adegwat.

Arterite taċ-Ċelluli Ġganti

Il-monoterapija b'upadacitinib m'għandhiex tintuża għat-trattament ta' rikaduti akuti minhabba li l-effikaċja f'din is-sitwazzjoni għadha ma ġietx determinata. Il-kortikosteroidi għandhom jingħataw skont il-parir mediku u l-linji gwida ta' prattika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Potenzjal għal prodotti mediċinali ohrajn li jinfluwenzaw il-farmakokinetika ta' upadacitinib

Upadacitinib jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4. Għalhekk, l-espożizzjoni ta' upadacitinib fil-plażma tista' tiġi affettwata minn prodotti mediċinali li jinibixxu jew jinduċu b'mod qawwi CYP3A4.

L-għoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4

L-espożizzjoni ta' upadacitinib tiżdied meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, itraconazole, posaconazole voriconazole, clarithromycin u grapefruit). Fi studju kliniku, l-għoti ta' upadacitinib flimkien ma' ketoconazole rriżulta f'żidiet ta' 70% u 75% fis- C_{max} u l-AUC ta' upadacitinib, rispettivament. Upadacitinib 15 mg darba kuljum għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament kroniku b'inibituri qawwija ta' CYP3A4. Id-doża ta' upadacitinib 30 mg darba kuljum mhijiex rakkomandata għal pazjenti b'dermatite atopika li jkunu qed jirċievu trattament kroniku b'inibituri qawwija ta' CYP3A4. Għal pazjenti b'kolite ulċerattiva jew il-marda ta' Crohn li jużaw inibituri qawwija ta' CYP3A4, id-doża ta' induzzjoni rakkomandata hi ta' 30 mg darba kuljum u d-doża ta' manteniment rakkomandata hi ta' 15 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). Alternattivi għal inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandhom jiġu kkunsidrati meta użati fit-tul. Ikel jew xorb li fih il-grapefruit għandu jiġi evitat matul it-trattament.

L-għoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4

L-espożizzjoni ta' upadacitinib tonqos meta jingħata flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (bħal rifampin u phenytoin), li tista' twassal għal effett terapewtiku mnaqqas ta' upadacitinib. Fi studju kliniku, l-għoti flimkien ta' upadacitinib wara doži multipli ta' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A) irriżulta fi tnaqqis ta' madwar 50% u 60% fis- C_{max} u l-AUC ta' upadacitinib, rispettivament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tibdil fl-attività tal-marda jekk upadacitinib jingħata flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4.

Methotrexate u prodotti mediċinali li jimmodifikaw il-pH (eż. antaċidi jew inibituri tal-pompa tal-protoni) m'għandhom l-ebda effett fuq l-espożizzjoni ta' upadacitinib fil-plażma.

Potenzjal għal upadacitinib li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

L-amministrazzjoni ta' dozi multipli ta' 30 mg jew 45 mg darba kuljum ta' upadacitinib f'individwi f'saħħithom kellha effett limitat fuq l-espożizzjoni ta' midazolam (sottostrat sensitiv għal CYP3A) fil-plażma (tnaqqis ta' 24-26% l-AUC u s-C_{max} ta' midazolam), li jindika li upadacitinib 30 mg jew 45 mg darba kuljum jista' jkollu effett dgħajfef ta' induzzjoni fuq CYP3A. Fi studju kliniku, l-AUC ta' rosuvastatin u atorvastatin naqqsu b'33% u 23% rispettivament, u s-C_{max} naqas b'23% wara l-ghoti ta' dozi multipli ta' 30 mg darba kuljum ta' upadacitinib lil individwi f'saħħithom. Upadacitinib ma kellu l-ebda effett rilevanti fuq s-C_{max} ta' rosuvastatin jew fuq l-espożizzjoni ta' ortho-hydroxyatorvastatin (metabolit attiv magħguri ta' atorvastatin) fil-plażma. L-ghoti ta' dozi multipli ta' 45 mg darba kuljum ta' upadacitinib lil individwi f'saħħithom wassal għal żieda limitata fl-AUC u s-C_{max} ta' dextromethorphan (substrat sensitiv ta' CYP2D6) ta' 30% u 35%, rispettivament, li tindika li upadacitinib 45 mg darba kuljum għandu effett inibitorju dgħajfef fuq is-CYP2D6. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għas-substrati ta' CYP3A, għas-substrati tas-CYP2D6, għal rosuvastatin jew atorvastatin meta jingħataw ma' upadacitinib.

Upadacitinib m'għandu l-ebda effetti rilevanti fuq l-espożizzjoni fil-plażma ta' ethinylestradiol, levonorgestrel, methotrexate, jew prodotti mediċinali oħrajn li huma substrati għal metabolizmu minn CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 jew CYP2C19.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal

Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal 4 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' upadacitinib. Pazjenti pedjatriċi bniet u/jew il-ġenituri tagħhom/dawk li jiehdu hsiebhom għandhom jiġu infurmati dwar il-htieġa li jikkuntattjaw lit-tabib kuranti ladarba l-pazjenta tesperjenza l-bidu tal-ewwel mestrwazzjoni tagħha waqt li tkun qed tiehu upadacitinib.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' upadacitinib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Upadacitinib kien teratoġeniku fil-firien u fil-fniek b'effetti fuq l-għadam fil-feti tal-firien u fuq il-qalb fil-feti tal-fniek meta esposti *in utero*.

Upadacitinib huwa kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk il-pazjenta tohroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi upadacitinib, il-ġenituri għandhom jiġu avżata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk upadacitinib/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' upadacitinib fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Upadacitinib m'għandux jintuża waqt it-treddigh. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'upadacitinib, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbiya u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' upadacitinib fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġiex investigat. Studji fuq l-annimali ma jurux effetti ħżiena fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Upadacitinib jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni għaliex jistgħu jseħħu sturdament u vertigo waqt it-trattament b'RINVOQ (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo għal artrite rewmatojde, artrite psorjatika u spondiloartrite assjali, l-aktar reazzjonijiet avversi irrappurtati b'mod l-aktar komuni ($\geq 2\%$ tal-pazjenti f'mill-inqas waħda mill-indikazzjonijiet bl-ogħla rata fost l-indikazzjonijiet ippreżentati) b'upadacitinib 15 mg kienu infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (19.5%), żieda ta' creatine phosphokinase (CPK) fid-demm (8.6%), żieda ta' alanine transaminase (4.3%), bronkite (3.9%), dardir (3.5%), newtopenija (2.8%), sogħla (2.2%), żieda ta' aspartate transaminase (2.2%), u iperkolesterolemija (2.2%).

Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo dwar id-dermatite atopika, l-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod l-aktar komuni ($\geq 2\%$ tal-pazjenti) b'upadacitinib 15 mg jew 30 mg kienu infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (25.4%), akne (15.1%), herpes simplex (8.4%), uġiġħ ta' ras (6.3%), żieda ta' CPK fid-demm (5.5%), sogħla (3.2%), follikulite (3.2%), uġiġħ addominali (2.9%), dardir (2.7%), newtopenija (2.3%), deni (2.1%), u influwenza (2.1%).

Fil-provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo ta' induzzjoni u manteniment għal kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn, l-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni ($\geq 3\%$ tal-pazjenti) b'upadacitinib 45 mg, 30 mg jew 15 mg kienu infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (19.9%), deni (8.7%), żieda ta' CPK fid-demm (7.6%), anemija (7.4%), uġiġħ ta' ras (6.6%), akne (6.3%), herpes zoster (6.1%), newtopenija (6.0%), raxx (5.2%), pnemonja (4.1%), iperkolesterolemija (4.0%), bronkite (3.9%), żieda fl-aspartate transaminase (3.9%), għeja (3.9%), follikulite (3.6%), żieda fl-alanine transaminase (3.5%), herpes simplex (3.2%), u influwenza (3.2%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-aktar komuni kienu infezzjonijiet serji (ara sezzjoni 4.4).

Il-profil tas-sigurtà ta' upadacitinib bi trattament fit-tul kien ġeneralment simili għall-profil tas-sigurtà waqt il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo għall-indikazzjonijiet kollha.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-lista li ġejja ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq esperjenza li nkisbet minn studji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkata hawn taht hi definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); Il-frekwenzi f'Tabella 3 huma bbażati fuq l-ogħla rata għar-reazzjonijiet avversi rrappurtati b'RINVOQ fil-provi kliniċi dwar il-mard reumatologiku (15 mg), id-dermatite atopika (15 mg u 30 mg), il-kolite ulċerattiva (15 mg, 30 mg u 45 mg) jew il-marda ta' Crohn (15 mg, 30 mg, u 45 mg). Meta ġew osservati differenzi notevoli fil-frekwenza bejn l-indikazzjonijiet, dawn ġew ippreżentati fin-noti f'qiegħ il-paġna taht it-tabella.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (URTI - <i>upper respiratory tract infection</i>) ^a	Bronkite ^{a,b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Follikulite Influwenza Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina Pnewmonja ^{a,h}	Kandidajasi tal-ħalq Divertikulite Sepsis
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)		Kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma ^f	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija ^a Newtropsenja ^a Limfopenija	
Disturbi fis-sistema immuni		Urtikarja ^{c,g}	Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva ^{a,e}
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Iperkolesterolemija ^{a,b} Iperlipidemija ^{a,b}	Ipertrigliceridemija
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħiħ ta' ras ^{a,j} Sturdament	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Vertigo ^a	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla	
Disturbi gastro-intestinali		Ugħiħ addominali ^a Dardir	Titqib gastrointestinali ⁱ
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Akne ^{a,c,d,g}	Raxx ^a	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Għeja Deni Edema periferali ^{a,k}	
Investigazzjonijiet		Żieda ta' CPK fid-demem Żieda fl-ALT ^b Żieda fl-AST ^b Żieda fil-piż ^g	

^a Ippreżentata bħala terminu raggruppat.

^b Fil-provi dwar id-dermatite atopika, il-frekwenza ta' bronkite, iperkolesterolemija, iperlipidemija, żieda fl-ALT, u żieda fl-AST kienet mhux komuni.

^c Fil-provi dwar il-mard reumatologiku, il-frekwenza kienet komuni għall-akne u mhux komuni għall-urtikarja.

^d Fil-provi dwar il-kolite ulċerattiva, il-frekwenza kienet komuni għall-akne.

^e Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva inklużi reazzjoni anafilattika u angjoedema

^f Hafna mill-avvenimenti rappurtati bħala karċinoma taċ-ċelluli bażali u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip squamous

^g Fil-marda ta' Crohn, il-frekwenza kienet komuni għall-akne, u mhux komuni għall-urtikarja u ż-żieda fil-piż.

^h Il-pnewmonja kienet komuni għall-marda ta' Crohn u mhux komuni fost indikazzjonijiet oħra.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
ⁱ Il-frekwenza hija bbażata fuq provi kliniċi bil-marda ta' Crohn. ^j Uġiġħ ta' ras kien komuni hafna fil-prova tal-arterite taċ-ċelluli ġganti. ^k Il-frekwenza hija bbażata fuq il-prova tal-arterite taċ-ċelluli ġganti.			

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Artrite rewmatojde

Infezzjonijiet

Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo b'DMARDs fl-isfond, il-frekwenza ta' infezzjoni fuq perjodu ta' 12/14-il ġimgha fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg kienet ta' 27.4% mqabbla ma' 20.9% fil-grupp tal-plaċebo. Fi studji kkontrollati b'methotrexate (MTX), il-frekwenza ta' infezzjoni fuq perjodu ta' 12/14-il ġimgha fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg mogħti waħdu kienet ta' 19.5% mqabbla ma' 24.0% fil-grupp ta' MTX. Ir-rata globali fit-tul ta' infezzjonijiet għall-grupp ta' upadacitinib 15 mg fil-hames studji kliniċi kollha ta' Fażi 3 (2 630 pazjent) kienet ta' 93.7 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent.

Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo b'DMARDs fl-isfond, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq perjodu ta' 12/14-il ġimgha fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg kienet ta' 1.2% mqabbla ma' 0.6% fil-grupp tal-plaċebo. Fi studji kkontrollati b'MTX, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq perjodu ta' 12/14-il ġimgha fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg mogħti waħdu kienet ta' 0.6% mqabbla ma' 0.4% fil-grupp ta' MTX. Ir-rata globali fit-tul ta' infezzjonijiet serji għall-grupp ta' upadacitinib 15 mg fil-hames studji kliniċi kollha ta' Fażi 3 kienet ta' 3.8 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent. L-iktar infezzjoni serja komuni kienet il-pnewmonja. Ir-rata ta' infezzjonijiet serji baqgħet stabbli b'espōizzjoni fit-tul.

Infezzjonijiet opportunistiċi (eskluża t-tuberkulozi)

Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo b'DMARDs fl-isfond, il-frekwenza ta' infezzjonijiet opportunistiċi fuq perjodu ta' 12/14-il ġimgha fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg kienet ta' 0.5% mqabbla ma' 0.3% fil-grupp tal-plaċebo. Fi studji kkontrollati b'MTX, ma kien hemm l-ebda każ ta' infezzjoni opportunistika fuq perjodu ta' 12/14-il ġimgha fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg mogħti waħdu, u 0.2% fil-grupp ta' MTX. Ir-rata globali fit-tul ta' infezzjonijiet opportunistiċi għall-grupp ta' upadacitinib 15 mg fil-hames studji kliniċi kollha ta' Fażi 3 kienet ta' 0.6 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent.

Ir-rata fit-tul ta' herpes zoster għall-grupp ta' upadacitinib 15 mg fil-hames studji kliniċi kollha ta' Fażi 3 kienet ta' 3.7 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' herpes zoster kienu jinvolvev dermatom wieħed u ma kinux serji.

Żidiet ta' transaminases epatiċi

Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo b'DMARDs fl-isfond, sa 12/14-il ġimgha ġew osservati żidiet f'alanine transaminase (ALT) u aspartate transaminase (AST) ta' $\geq 3 \times$ il-limitu a' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*) f'mill-inqas kejl wieħed fi 2.1% u 1.5% tal-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg, imqabbla ma' 1.5% u 0.7% rispettivament, ta' pazjenti ttrattati bi plaċebo. Mit-22 każ ta' żidiet ta' transaminases epatiċi, il-biċċa l-kbira kienu mingħajr sintomi u temporanji.

Fi studji kkontrollati b'MTX, sa 12/14-il ġimgha, ġew osservati żidiet f'ALT u AST ta' $\geq 3 \times$ l-ULN f'mill-inqas kejl wieħed f'0.8% u 0.4% tal-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg, imqabbla ma' 1.9% u 0.9% rispettivament, ta' pazjenti ttrattati b'MTX.

L-andament u l-inċidenza taż-żidiet fl-ALT/AST baqgħu stabbli matul iż-żmien, inkluż fi studji ta' estensjoni fit-tul.

Židiet tal-lipidi

It-trattament b'upadacitinib 15 mg ġie assoċjat ma' židiet fil-parametri tal-lipidi, inkluži kolesterol totali, trigliċeridi, kolesterol LDL u kolesterol HDL. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-proporzjon tal-LDL/HDL. Ġew osservati židiet wara ġimagħtejn sa 4 ġimġhat ta' trattament u baqġhu stabbli bi trattament aktar fit-tul. Fost il-pazjenti fl-istudji kkontrollati b'valuri fil-linja bażi taħt il-limiti speċifikati, il-frekwenzi ta' pazjenti li ġejjin ġew osservati li jaqbu l-limiti speċifikati f'mill-inqas okkażjoni waħda matul 12/14-il ġimġha (inkluži pazjenti li kellhom valur elevat iżolat):

- Kolesterol totali ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 62% vs. 31%, fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u tal-placebo, rispettivament
- Kolesterol LDL ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 42% vs. 19%, fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u tal-placebo, rispettivament
- Kolesterol HDL ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 89% vs. 61%, fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u tal-placebo, rispettivament
- Trigliċeridi ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 25% vs. 15%, fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u tal-placebo, rispettivament

Creatine phosphokinase

Fi studji kliniċi kkontrollati bil-placebo b'DMARDs fl-isfond, sa 12/14-il ġimġha, ġew osservati židiet fil-valuri ta' CPK. Ġew irrappurtati židiet fis-CPK ta' > 5 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) f'1.0% u 0.3% tal-pazjenti fuq perjodu ta' 12/14-il ġimġha fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u tal-placebo, rispettivament. Il-maġġoranza ta' > 5 x ULN kienu temporanji u ma kinux jeħtieġu twaqqif tat-trattament. Il-valuri medji tas-CPK żdiedu b'4 ġimġhat b'żieda medja ta' 60 U/L wara 12-il ġimġha u imbagħad baqġhu stabbli f'valur miżjud wara dan inkluż b'terapija estiża.

Newtopenija

Fi studji kkontrollati bil-placebo b'DMARDs fl-isfond, sa 12/14-il ġimġha, seħħ tnaqqis fl-ġhadd tan-newtrofili għal livelli taħt 1×10^9 ċellula/L f'mill-inqas kejl wiehed f'1.1% u $<0.1\%$ tal-pazjenti fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u tal-placebo, rispettivament. Fi studji kliniċi, it-trattament ġie interrott b'rispons għal ANC $< 1 \times 10^9$ ċellula/L (ara sezzjoni 4.2). Għadd medju ta' newtrofili naqas fuq medda ta' 4 u 8 ġimġhat. It-tnaqqis fl-ġhadd ta' newtrofili baqa' stabbli f'valur inqas mil-linja bażi matul iż-żmien inkluż b'terapija estiża.

Artrite psorjatika

Globalment, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'artrite psorjatika attiva ttrattati b'upadacitinib 15 mg kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'artrite rewmatojde. Kienet osservata rata oġhla ta' infezzjonijiet serji (2.6 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjenti u 1.3 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjenti, rispettivament) u židiet ta' transaminases epatiċi (židiet fl-ALT ta' Grad 3 u rati oġhla ta' 1.4% u 0.4%, rispettivament) f'pazjenti ttrattati b'upadacitinib flimkien ma' terapija ta' MTX meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'monoterapija.

Spondiloartrite assjali

Globalment, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti bi spondiloartrite assjali attiva ttrattati b'upadacitinib 15 mg kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'artrite rewmatojde. Ma ġew identifikati l-ebda sejbiet ġodda dwar is-sigurtà.

Arterite taċ-ċelluli ġganti

Globalment, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'arterite taċ-ċelluli ġganti ttrattati b'upadacitinib 15 mg kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf għal upadacitinib.

Infezzjonijiet Serji

Fl-istudju kliniku kkontrollat bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji fuq perjodu ta' 52 ġimgħa kienet 5.7% fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg u 10.7% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet serji għall-grupp ta' upadacitinib 15 mg kienet ta' 2.9 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent.

Infezzjonijiet opportunistiċi (eskluzi t-tuberkulozi)

Fl-istudju kliniku kkontrollat bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni opportunistika (eskluzi t-tuberkulozi u l-herpes zoster) fuq perjodu ta' 52 ġimgħa kienet 1.9% fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg u 0.9% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet opportunistiċi (eskluzi t-tuberkulozi u l-herpes zoster) għall-grupp ta' upadacitinib 15 mg kienet ta' 0.6 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent.

Fl-istudju kliniku kkontrollat bil-plaċebo, il-frekwenza tal-herpes zoster fuq perjodu ta' 52 ġimgħa kienet 5.3% fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg u 2.7% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul tal-herpes zoster għall-grupp ta' upadacitinib 15 mg kienet ta' 4.1 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent.

Dermatite atopika

Infezzjonijiet

Fil-perjodu kkontrollat bil-plaċebo tal-istudji kliniċi, il-frekwenza ta' infezzjoni fuq perjodu ta' 16-il ġimgħa fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 39% u 43% mqabbla ma' 30% fil-grupp tal-plaċebo, rispettivament. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet għall-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 98.5 u 109.6 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament.

Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq perjodu ta' 16-il ġimgħa fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 0.8% u 0.4% mqabbla ma' 0.6% fil-grupp tal-plaċebo, rispettivament. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet serji għall-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 2.3 u 2.8 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament.

Infezzjonijiet opportunistiċi (eskluzi t-tuberkulozi)

Fil-perjodu kkontrollat bil-plaċebo tal-istudji kliniċi, l-infezzjonijiet opportunistiċi kollha (eskluzi t-TB u l-herpes zoster) irrappurtati kienu ekżema *herpeticum*. Il-frekwenza ta' ekżema *herpeticum* fuq perjodu ta' 16-il ġimgħa fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 0.7% u 0.8% mqabbla ma' 0.4% fil-grupp tal-plaċebo, rispettivament. Ir-rata fit-tul ta' ekżema *herpeticum* għall-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 1.6 u 1.8 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament. Għe rrapportat każ wiehed ta' kandidijasi esofagali b'upadacitinib 30 mg.

Ir-rata fit-tul ta' herpes zoster għall-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 3.5 u 5.2 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti ta' herpes zoster kienu jinvolvu dermatom wiehed u ma kinux serji.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Il-bidliet dipendenti fuq id-doża f'żieda fl-ALT u/jew żieda fl-AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), il-parametri tal-lipidi, il-valuri ta' CPK ($> 5 \times \text{ULN}$), u newtropenija ($\text{ANC} < 1 \times 10^9$ ċelluli/L) assoċjati mat-trattament b'upadacitinib kienu simili għal dak li kien osservat fl-istudji kliniċi dwar il-mard reumatologiku.

Żidiet żgħar fil-kolesterol LDL ġew osservati wara ġimgħa 16 fi studji dwar id-dermatite atopika. F'ġimgħa 52, iż-żieda medja fil-kolesterol LDL mil-linja bażi kienet 0.41 mmol/L għal upadacitinib 15 mg u 0.56 mmol/L għal upadacitinib 30 mg.

Kolite ulċerattiva

Il-profil ta' sigurtà globali osservat f'pazjenti b'kolite ulċerattiva kien generalment konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti b'artrite rewmatojde.

Ġiet osservata rata oġhla ta' herpes zoster b'perjodu ta' trattament ta' induzzjoni ta' 16-il ġimgha meta mqabbel ma' perjodu ta' 8 ġimghat.

Infezzjonijiet

Fi studji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni fuq perjodu ta' 8 ġimghat fil-grupp ta' upadacitinib 45 mg meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo kienet ta' 20.7% u 17.5%, rispettivament. Fl-istudju ta' manteniment ikkontrollat bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni fuq perjodu ta' 52 ġimgha fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 40.4% u 44.2%, rispettivament, meta mqabbla ma' 38.8% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet għal upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 64.5 u 77.8 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament.

Fi studji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq perjodu ta' 8 ġimghat kemm fil-grupp ta' upadacitinib 45 mg u fil-grupp tal-plaċebo kienet 1.3%. Ma ġew osservati l-ebda infezzjonijiet serji addizzjonali fit-trattament estiż ta' 8 ġimghat b'upadacitinib 45 mg. Fl-istudju ta' manteniment ikkontrollat bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq perjodu ta' 52 ġimgha fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 3.6% u 3.2%, rispettivament, meta mqabbla ma' 3.3% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet serji għall-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 3.0 u 4.6 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament. L-infezzjoni serja rrappurtata bl-aktar mod frekwenti fil-fażijiet ta' induzzjoni u manteniment kienet pnemonja kkawżata mill-COVID-19.

Infezzjonijiet opportunistiċi (eskluża t-tuberkulozi)

Fl-istudji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo fuq perjodu ta' 8 ġimghat, il-frekwenza ta' infezzjoni opportunistika (esklużi t-tuberkulozi u l-herpes zoster) fil-grupp ta' upadacitinib 45 mg kienet ta' 0.4% u 0.3% fil-grupp tal-plaċebo. Ma ġew osservati l-ebda infezzjonijiet opportunistiċi addizzjonali (hlief it-tuberkulozi u l-herpes zoster) fit-trattament estiż ta' 8 ġimghat b'upadacitinib 45 mg. Fl-istudju ta' manteniment ikkontrollat bil-plaċebo li dam 52 ġimgha, il-frekwenza ta' infezzjoni opportunistika (esklużi t-tuberkulozi u l-herpes zoster) fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 0.8% u 0.8%, rispettivament, meta mqabbla ma' 0.8% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet opportunistiċi (hlief tuberkulozi u herpes zoster) għall-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 0.3 u 0.6 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament.

Fl-istudji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo fuq perjodu ta' 8 ġimghat, il-frekwenza ta' herpes zoster fil-grupp ta' upadacitinib 45 mg kienet ta' 0.6% u 0% fil-grupp tal-plaċebo. Il-frekwenza ta' herpes zoster kienet ta' 3.9% fuq perjodu ta' trattament ta' 16-il ġimgha b'upadacitinib 45 mg. Fl-istudju ta' manteniment ikkontrollat bil-plaċebo li dam 52 ġimgha, il-frekwenza ta' herpes zoster fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 4.8% u 5.6%, rispettivament, meta mqabbla ma' 0% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul ta' herpes zoster għall-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 4.5 u 7.2 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament.

Titqib gastrointestinali

Fil-perjodu ta' manteniment ikkontrollat bil-plaċebo, it-titqib gastrointestinali kien irrappurtat f'pazjent 1 li ġie ttrattat bi plaċebo (1.5 għal kull 100 sena ta' pazjent), u l-ebda pazjent ma ġie ttrattat b'upadacitinib 15 mg jew 30 mg. Fl-istudju ta' estensjoni fit-tul, pazjent 1 li ġie ttrattat b'upadacitinib 15 mg (0.1 għal kull 100 sena ta' pazjent) u pazjent 1 li ġie ttrattat b'upadacitinib 30 mg (<0.1 għal kull 100 sena ta' pazjent) irrappurtaw avvenimenti.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fl-istudji kliniċi ta' induzzjoni u ta' manteniment, il-bidliet tal-laboratorju fiż-żieda fl-ALT u/jew fiż-żieda fl-AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), fil-valuri CPK ($> 5 \times \text{ULN}$), u fin-newtopenija (ANC $< 1 \times 10^9$ ċellula/L) assoċjati mat-trattament b'upadacitinib kienu ġeneralment simili għal dawk li ġew osservati fl-istudji kliniċi dwar il-mard reumatologiku u d-dermatite atopika. Kienu osservati bidliet dipendenti mid-doża għal dawn il-parametri tal-laboratorju assoċjati mat-trattament b'15 mg u 30 mg upadacitinib.

Fi studji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo li damu sa 8 ġimgħat, sehh tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti għal livelli taht 0.5×10^9 ċellula/L f'mill-inqas kejl wiehed f'2.0% u 0.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament. Fi studji ta' manteniment ikkontrollati bil-plaċebo li damu sa 52 ġimgħa, sehh tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti għal livelli taht 0.5×10^9 ċellula/L f'mill-inqas kejl wiehed f'1.6%, 1.2% u 0.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg, 30 mg u tal-plaċebo, rispettivament. Fi studji kliniċi, it-trattament ġie interrott b'rispons għal ALC $< 0.5 \times 10^9$ ċellula/L (ara sezzjoni 4.2). Ma ġew osservati l-ebda bidliet medji notevoli fl-għadd ta' limfoċiti waqt it-trattament b'upadacitinib maż-żmien.

Ġew osservati żidiet fil-parametri tal-lipidi wara 8 ġimgħat ta' trattament b'upadacitinib 45 mg u baqgħu ġeneralment stabbli bi trattament aktar fit-tul b'upadacitinib 15 mg u 30 mg. Fost pazjenti fl-istudji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo b'valuri fil-linja bażi taht il-limiti speċifikati, il-frekwenzi li ġejjin tal-pazjenti kienu osservati li qabżu l-limiti speċifikati f'mill-inqas okkażjoni wahda matul 8 ġimgħat (inklużi pazjenti li kellhom valur elevat iżolat):

- Kolesterol totali ≥ 5.17 mmol/L (200 mg/dL): 49% vs. 11%, fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament
- Kolesterol LDL ≥ 3.36 mmol/L (130 mg/dL): 27% vs. 9%, fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament
- Kolesterol HDL ≥ 1.03 mmol/L (40 mg/dL): 79% vs. 36%, fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament
- Trigliceridi ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL): 6% vs. 4%, fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament

Il-marda ta' Crohn

B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti bil-marda ta' Crohn ittrattati għal upadacitinib kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf għal upadacitinib.

Infezzjonijiet serji

Fl-istudji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq perjodu ta' 12-il ġimgħa fil-grupp ta' upadacitinib 45 mg u fil-grupp tal-plaċebo kienet 1.9% u 1.7%, rispettivament. Fl-istudju ta' manteniment ikkontrollat bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq perjodu ta' 52 ġimgħa fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet 3.2% u 5.7%, rispettivament, meta mqabbla ma' 4.5% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet serji għall-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg fil-pazjenti li rrispondew għal upadacitinib 45 mg bħala trattament ta' induzzjoni kienet ta' 5.1 u 7.3 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament. L-infezzjoni serja rappurtata bl-aktar mod frekwenti fl-istudji ta' induzzjoni u manteniment kienet infezzjoni gastrointestinali.

Titqib gastrointestinali

Fil-perjodu kkontrollat bil-plaċebo tal-istudji kliniċi ta' induzzjoni ta' Fażi 3, ġie rappurtat titqib gastrointestinali f'pazjent wiehed (0.1%) ittrattat b'upadacitinib 45 mg u fl-ebda pazjent ittrattat bil-plaċebo fi 12-il ġimgħa. Fil-pazjenti kollha ttrattati b'upadacitinib 45 mg (n=938) matul l-istudji ta' induzzjoni, ġie rappurtat titqib gastrointestinali f'4 pazjenti (0.4%).

Waqf il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo fit-tul, ġie rrapportat titqib gastrointestinali f'pazjent wiehed, kull wiehed minn dawn ittrattati bil-plaċebo (0.7 għal kull 100 sena ta' pazjenti), upadacitinib 15 mg (0.4 għal kull 100 sena ta' pazjenti), u upadacitinib 30 mg (0.4 għal kull 100 sena ta' pazjenti). Fil-pazjenti kollha ttrattati b'upadacitinib 30 mg (n=336) bħala salvataġġ, ġie rrapportat titqib gastrointestinali fi 3 pazjenti (0.8 għal kull 100 sena ta' pazjenti) waqt trattament fit-tul.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fl-istudji kliniċi ta' induzzjoni u ta' manteniment, il-bidliet tal-laboratorju fiż-żieda fl-ALT u/jew fiż-żieda fl-AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$), fil-valuri CPK ($> 5 \times \text{ULN}$), fin-newtopenija (ANC $< 1 \times 10^9$ ċellula/L), u fil-parametri tal-lipidi assoċjati mat-trattament b'upadacitinib kienu ġeneralment simili għal dawk li ġew osservati fl-istudji kliniċi dwar il-mard reumatologiku, dwar id-dermatite atopika u dwar il-kolite ulċerattiva. Kienu osservati bidliet dipendenti mid-doża għal dawn il-parametri tal-laboratorju assoċjati mat-trattament b'upadacitinib 15 mg u 30 mg.

Fl-istudji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo li damu sa 12-il ġimgħa, sehh tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti għal livelli taht 0.5×10^9 ċellula/L f'mill-inqas kejl wiehed f'2.2% u 2.0% tal-pazjenti fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament. Fl-istudji ta' manteniment ikkontrollati mill-plaċebo għal sa 52-il ġimgħa, it-tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti inqas minn 0.5×10^9 ċelluli/L f'mill-inqas kejl wiehed sehh f'4.6%, 5.2% u 1.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg, 30 mg u tal-plaċebo, rispettivament. Fi studji kliniċi, it-trattament ġie interrott b'rispons għal ALC $< 0.5 \times 10^9$ ċellula/L (ara sezzjoni 4.2). Ma ġiet osservata l-ebda bidla medja notevoli fl-għadd ta' limfoċiti waqt it-trattament b'upadacitinib maż-żmien.

Fl-istudji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo li damu sa 12-il ġimgħa, sehh tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' emoglobina għal livelli taht 8 g/dL f'mill-inqas kejl wiehed f'2.7% u 1.4% tal-pazjenti fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament. Fi studji ta' manteniment ikkontrollati bil-plaċebo li damu sa 52 ġimgħa, sehh tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' emoglobina għal livelli taht 8 g/dL f'mill-inqas kejl wiehed f'1.4%, 4.4% u 2.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg, 30 mg u tal-plaċebo, rispettivament. Fi studji kliniċi, it-trattament ġie interrott b'rispons għal Hb < 8 g/dL (ara sezzjoni 4.2). Ma ġiet osservata l-ebda bidla medja notevoli fil-konċentrazzjoni ta' emoglobina waqt it-trattament b'upadacitinib maż-żmien.

Anzjani

Abbażi ta' data limitata f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar b'dermatite atopika, b'kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn, kien hemm rata oghla ta' reazzjonijiet avversi globali bid-doża ta' upadacitinib 30 mg meta mqabbla mad-doża ta' 15 mg (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 541 adolexxent b'età ta' 12 sa 17-il sena b'dermatite atopika ġew ittrattati fl-istudji globali ta' Fażi 3 (n = 343) u fis-sottostudji supplimentari tal-adolexxenti (n = 198), li minnhom 264 kienu esposti għal 15 mg u 265 kienu esposti għal 30 mg. Il-profil tas-sigurtà għal upadacitinib 15 mg u 30 mg fl-adolexxenti kien simili għal dak fl-adulti. B'esponiment fit-tul, ir-reazzjoni avversa għall-medicina ta' papilloma tal-ġilda ġiet irrappurtata fi 3.4% u 6.8% tal-pazjenti adolexxenti b'dermatite atopika fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg, rispettivament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Upadacitinib ingħata fi studji kliniċi sa doži ekwivalenti għal AUC ta' kuljum ta' 60 mg li jintreħew bil-mod darba kuljum. Ir-reazzjonijiet avversi kienu komparabbli ma' dawg li deħru b' doži aktar baxxi u ma ġew indentifikati l-ebda tossiċitajiet speċifiċi. Madwar 90% ta' upadacitinib fiċ-ċirkolazzjoni sistemika hu eliminat fi żmien 24 siegħa mid-dożaġġ (fil-medda ta' doži evalwati fl-istudji kliniċi). F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi. Pazienti li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi għandhom jirċievu t-trattament xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, inibituri tal-kinażi assoċjata ma' Janus (JAK, *Janus-associated kinase*), Kodiċi ATC: L04AF03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Upadacitinib hu inibitur selettiv u reversibbli ta' Janus kinase (JAK). JAK huma enzimi intraċellulari li jittrasmettu cytokine jew sinjali tal-fatturi tat-tkabbir involuti f' firxa wiesgħa ta' proċessi ċellulari, inklużi risponsi infjammatorji, ematopojesi, u sorveljanza immuni. Il-familja ta' enzimi JAK fiha erba' membri, JAK1, JAK2, JAK3 u TYK2 li jaħdmu bħala pari biex jiffosforilizzaw u jattivaw transducers tas-sinjali u attivaturi tat-traskrizzjoni (STATs - *signal transducers and activators of transcription*). Il-proċess ta' fosforilizzazzjoni, min-naħa l-oħra, jimmodula l-espressjoni tal-ġeni u l-funzjoni ċellulari. JAK1 hu importanti għas-sinjali infjammatorji ta' cytokine filwaqt li JAK2 hu importanti għal maturazzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demm u s-sinjali ta' JAK3 għandhom rwol fis-sorveljanza immuni u l-funzjoni tal-limfoċiti.

F'assaġġi ċellulari umani, upadacitinib preferenzjalment jinibixxi s-sinjalar minn JAK1 jew JAK1/3 b'selektività funzjonali fuq ir-riċetturi ta' cytokines li jibagħtu sinjal permezz ta' pari ta' JAK2. Id-dermatite atopika hija kkawżata minn cytokines proinfjammatorji (inklużi IL-4, IL-13, IL-22, TSLP, IL-31 u IFN- γ) li jwettqu transduzzjoni tas-sinjali permezz tal-mogħdija JAK1. L-inibizzjoni ta' JAK1 b'upadacitinib tnaqqas is-sinjalar ta' ħafna medjaturi li jikkawżaw is-sinjali u s-sintomi tad-dermatite atopika bħal feriti ekżematużi fil-ġilda u ħakk. Ċitokini pro-infjammatorji (primarjament IL-6, IL-7, IL-15 u IFN γ) jwettqu transduzzjoni tas-sinjali permezz tal-mogħdija JAK1 u huma involuti fil-patoloġija ta' mard infjammatorju tal-imsaren. L-inibizzjoni ta' JAK1 b'upadacitinib timmodula s-senjalazzjoni ta' ċitokini li jiddependu fuq JAK li huma sottostanti għall-piż infjammatorju u s-sinjali u sintomi ta' mard infjammatorju tal-imsaren.

Effetti farmakodinamiċi

L-inibizzjoni ta' fosforilizzazzjoni ta' STAT3 indotta minn IL-6 u ta' STAT5 indotta minn IL-7

F'voluntiera f'saħħithom, l-ġhoti ta' upadacitinib (formulazzjoni li terġi l-medicina fil-pront) irriżulta f'inibizzjoni ta' fosforilizzazzjoni dipendenti mill-konċentrazzjoni u mid-doża ta' STAT3 indotta minn IL-6 (JAK1/JAK2) u ta' STAT5 indotta minn IL-7 (JAK1/JAK3) fid-demm sħiħ. L-inibizzjoni massima ġiet osservata siegħa wara d-dożaġġ li reġgħet lura għal qrib il-linja bażi sal-aħħar tal-intervall tad-dożaġġ.

Limfoċiti

F'pazienti b'artrite reumatoidje, it-trattament b'upadacitinib ġie assoċjat ma' żieda żgħira u temporanja fil-mejda tal-ALC mil-linja bażi sa ġimgha 36 li gradwalment niżlet lura għal jew kważi lejn il-livelli tal-linja bażi bit-tkomplija tat-trattament.

hsCRP

F'pazjenti b'artrite rewmatojde, it-trattament b'upadacitinib ġie assoċjat ma' tnaqqas mil-linja bażi f'livelli medji ta' hsCRP sa minn ġimġha 1 li nżammu bit-tkomplija tat-trattament.

Studji tal-vaċċin

L-influwenza ta' upadacitinib fuq ir-rispons umorali wara l-ġhoti tal-vaċċin kontra l-herpes zoster ibbażat fuq il-glikoproteina E rikombinanti b'aġġuvant ġiet evalwata f'93 pazjent b'artrite rewmatojde fuq trattament stabbli b'upadacitinib 15 mg. 98% tal-pazjenti kienu qed jiehdu methotrexate fl-istess hin. 49% tal-pazjenti kienu qed jiehdu kortikosteroidi orali fil-linja bażi. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons umorali sodisfaċenti ddefinit b'ħala żieda ta' ≥ 4 darbjet fil-konċentrazzjoni ta' qabel it-tilqim tal-livelli tat-titru kontra l-glikoproteina E f'ġimġha 16 (4 ġimġhat wara t-tieni doża ta' tilqim). It-tilqim ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg irriżulta f'rispons umorali sodisfaċenti f'79/90 (88% [CI ta' 95%: 81.0, 94.5]) tal-pazjenti f'ġimġha 16.

L-influwenza ta' upadacitinib fuq ir-rispons umorali wara l-ġhoti tal-vaċċin *pneumococcal polysaccharide* ikkonjugat inattivat (13-valent, adsorbit) ġiet evalwata f'111-il pazjent b'artrite rewmatojde fuq trattament stabbli b'upadacitinib 15 mg (n=87) jew 30 mg (n=24). 97% tal-pazjenti (n=108) kienu qed jiehdu methotrexate fl-istess hin. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons umorali sodisfaċenti ddefinit b'ħala żieda ta' $\geq$ darbtejn fil-konċentrazzjoni tal-antikorpi mil-linja bażi għal ġimġha 4 f'minimu ta' 6 mit-12-il antigen *pneumococcal* (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, u 23F). Ir-riżultati f'ġimġha 4 urewrispons umorali sodisfaċenti f'67.5% (95% CI: 57.4, 77.5) u 56.5% (95% CI: 36.3, 76.8) ta' pazjenti trattati b'upadacitinib 15 mg u 30 mg, rispettivament.

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatojde

L-effikaċja u s-sigurtà ta' upadacitinib 15 mg darba kuljum ġew evalwati f'ħames studji b'aktar minn ċentru wiehed ta' Fażi 3 li fihom il-parteeipanti ntgħażlu b'mod każwali u double-blind, f'pazjenti b'artrite rewmatojde attiva b'mod moderat sa sever li jissodisfaw il-kriterji ta' klassifikazzjoni ta' ACR/EULAR 2010 (ara Tabella 4). Pazjenti ta' 18-il sena u aktar kienu eligibbli biex jipparteċipaw. Il-preżenza ta' mill-inqas 6 ġogi sensitivi u 6 ġogi minfuħin u evidenza ta' infjammazzjoni sistemika bbażata fuq l-elevazzjoni tal-hsCRP kienu meħtieġa fil-linja bażi. Erba' studji kienu jinkludu estensjonijiet fit-tul sa 5 snin, u studju wiehed (SELECT-COMPARE) kien jinkludi estensjoni fit-tul sa 10 snin.

L-analiżi primarja għal kull wiehed minn dawn l-istudji kienet tinkludi l-individwi kollha li ntgħażlu b'mod każwali li rċievew mill-inqas doża 1 ta' upadacitinib jew placebo, u l-imputazzjoni ta' persuna li ma rrispondietx intużat għall-punti kategoriċi aħħarin.

Fl-istudji ta' Fażi 3 kollha, l-effikaċja li ġiet osservata b'upadacitinib 15 mg QD ġeneralment kienet simili għal dik osservata b'upadacitinib 30 mg QD.

Tabella 4 Sommarju tal-provi kliniċi

Isem tal-istudju	Popolazzjoni (n)	Gruppi ta' trattament	Miżuri ewlenin tar-riżultati
SELECT-EARLY	Qatt ma rċievew MTX ^a (947)	- Upadacitinib 15 mg - Upadacitinib 30 mg - MTX Monoterapija	- Il-punt aħħari primarju: remissjoni klinika (DAS28-CRP) f'ġimġha 24 - Attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) - ACR50 - Progressjoni radjografika (mTSS)

Isem tal-istudju	Popolazzjoni (n)	Gruppi ta' trattament	Miżuri ewlenin tar-riżultati
			• Funzjoni fizika (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • MTX Monoterapija	• Il-punt aħhari primarju: attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) f'gimgha 14 • Remissjoni klinika (DAS28-CRP) • ACR20 • Funzjoni fizika (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Ebusija ta' filghodu
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Fuq csDMARDs fl-isfond	• Il-punt aħhari primarju: attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) f'gimgha 12 • Remissjoni klinika (DAS28-CRP) • ACR20 • Funzjoni fizika (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Attività tal-marda baxxa (CDAI) • Ebusija ta' filghodu • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1,629)	• Upadacitinib 15 mg • Placebo • Adalimumab 40 mg Fuq MTX fl-isfond	• Il-punt aħhari primarju: remissjoni klinika (DAS28-CRP) f'gimgha 12 • Attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) • ACR20 • Attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) vs adalimumab • Progressjoni radjugrafika (mTSS) • Funzjoni fizika (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Attività tal-marda baxxa (CDAI) • Ebusija ta' filghodu • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	• Upadacitinib 15 mg • Upadacitinib 30 mg • Placebo Fuq csDMARDs fl-isfond	• Il-punt aħhari primarju: attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) f'gimgha 12 • ACR20 • Funzjoni fizika (HAQ-DI) • SF-36 PCS
Taqsiriet: ACR20 (jew 50) = titjib ta' $\geq 20\%$ (jew ta' $\geq 50\%$) skont il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija; bDMARD = mediċina bijoloġika antirewmatika li timmodifika l-marda, CRP = Proteina C-reattiva, DAS28 = Punteġġ tal-Attività tal-Marda fi 28 ġog, mTSS = Punteġġ Sharp Totali modifikat, csDMARD = mediċina antirewmatojde konvenzjonali sintetika li timmodifika l-marda, HAQ-DI = Indiċi tad-Diżabilità tal-Kwestjonarju tal-Evalwazzjoni tas-Saħħa, SF-36 PCS = Sommarju tal-Komponent Fiziku tal-Istharrig tas-Saħħa tal-Formola l-Qasira (36) (SF-36), CDAI = Indiċi tal-Attività tal-Marda Klinika, FACIT-F = Evalwazzjoni Funzjonali tal-punteġġ tat-Terapija għal Mard Kroniku u l-Gheja, IR = persuna li ma rrispondietx b'mod adegwat, MTX = methotrexate, n = numru magħżul b'mod każwali			

Isem tal-istudju	Popolazzjoni (n)	Gruppi ta' trattament	Miżuri ewlenin tar-riżultati
^a Pazjenti li qatt ma kienu rċivew MTX jew li rċivew mhux aktar minn 3 dozi ta' MTX fil-ġimgħa ^b Pazjenti kellhom rispons mhux adegwat għal MTX ^c Pazjenti li kellhom rispons mhux adegwat għal csDMARDs; pazjenti b'espożizzjoni minn qabel għal mhux aktar minn bDMARD waħda, kienu eliġibbli (sa 20% tan-numri totali ta' pazjenti) jekk kellhom espożizzjoni limitata (<3 xhur) jew kellhom iwaqfu l-bDMARD minhabba l-intollerabilità ^d Pazjenti li kellhom rispons mhux adegwat għal MTX; pazjenti b'espożizzjoni minn qabel għal mhux aktar minn bDMARD waħda (minbarra adalimumab), kienu eliġibbli (sa 20% tan-numru totali ta' pazjenti tal-istudju) jekk kellhom espożizzjoni limitata (<3 xhur) jew kellhom iwaqqfu l-bDMARD minhabba l-intollerabilità ^e Pazjenti li kellhom rispons mhux adegwat jew intolleranza għal mill-inqas bDMARD waħda			

Rispons kliniku

Remissjoni u attività baxxa tal-marda

Fl-istudji, proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg kisbu attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP ≤ 3.2) u remissjoni klinika (DAS28-CRP < 2.6) imqabbla mal-plaċebo, MTX, jew adalimumab (Tabella 5). Imqabbla ma' adalimumab, inkisbu rati oghla b'mod sinifikanti ta' attività baxxa tal-marda f'ġimgħa 12 f'SELECT-COMPARE. Globalment, kemm rati ta' attività baxxa tal-marda u remissjoni klinika kienu konsistenti fuq medda ta' popolazzjonijiet ta' pazjenti, bi u mingħajr MTX Fi 3 snin, 297/651 (45.6%) u 111/327 (33.9%) pazjent baqgħu fuq it-trattament oriġinarjament magħżul b'mod kawżali ta' upadacitinib 15 mg jew adalimumab, rispettivament, f'SELECT-COMPARE, u 216/317 (68.1%) u 149/315 (47.3%) pazjent baqgħu fuq it-trattament oriġinarjament magħżul b'mod kawżali ta' upadacitinib 15 mg jew monoterapija b'MTX, rispettivament, f'SELECT-EARLY. Fost il-pazjenti li baqgħu fuq it-trattament allokat oriġinarjament tagħhom, l-attività baxxa tal-marda u r-remissjoni klinika nżammu għal 3 snin.

Rispons ACR

Fl-istudji kollha, aktar pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg kisbu risponsi ACR20, ACR50, u ACR70 wara 12-il ġimgħa mqabbla mal-plaċebo, MTX, jew adalimumab (Tabella 5). Il-hin għall-bidu tal-effikaċja kien mgħaġġel fil-miżuri kollha, b'reazzjonijiet akbar osservati sa mill-ewwel ġimgħa għall-ACR20. Rati ta' rispons li dam fit-tul ġew osservati (bi jew mingħajr MTX), b'risponsi ACR20/50/70 li nżammu għal 3 snin fost il-pazjenti li baqgħu fuq it-trattament oriġinarjament allokat tagħhom.

It-trattament b'upadacitinib 15 mg, waħdu jew flimkien ma' csDMARDs, irriżulta f'titjib f'komponenti ACR individwali, inkluż l-għadd ta' ġogi sensitivi u minfuħin, evalwazzjoni globali tal-pazjent u tat-tabib, HAQ-DI, evalwazzjoni tal-uġiġ u hsCRP.

Tabella 5 Rispons u remissjoni

Studju	SELECT EARLY Qatt ma rċivew MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND DMARD-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
Ġimgħa											
LDA DAS28-CRP ≤3.2 (% ta' pazjenti)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^g	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^f					18	55 ^{g,h}	39		

Studju	SELECT EARLY Qatt ma rċivew MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR		SELECT BEYOND DMARD-IR		
48	39	59 ^g					50 ^h	35			
CR DAS28-CRP <2.6 (% ta' pazjenti)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^g	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^g
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{g,h}	27		
48	29	49 ^g						38 ⁱ	28		
ACR20 (% ta' pazjenti)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^g	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^g					36	67 ^{g,i}	57		
48	57	74 ^g						65 ⁱ	54		
ACR50 (% ta' pazjenti)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^g	15	42 ^g	15	38 ^g	15	45 ^{g,h}	29	12	34 ^g
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{g,h}	42		
48	43	63 ^g						49 ⁱ	40		
ACR70 (% ta' pazjenti)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^g	3	23 ^g	6	21 ^g	5	25 ^{g,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^g					10	35 ^{g,h}	23		
48	29	51 ^g						36 ^h	23		
CDAI ≤10 (% ta' pazjenti)											
12 ^a /14 ^b	30	46 ^g	25	35 ^l	19	40 ^e	16	40 ^{e,h}	30	14	32 ^g
24 ^c /26 ^d	38	56 ^g					22	53 ^{g,h}	38		
48	43	60 ^g						47 ^h	34		

Taqsisriet: ACR20 (jew 50 jew 70) = titjib ta’ ≥20% (jew ta’ ≥50% jew ta’ ≥70%) skont il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija; ADA = adalimumab; CDAI = Indici tal-Attività tal-Marda Klinika; CR = Remissjoni Klinika; CRP = Proteina C-reattiva, DAS28 = Punteġġ tal-Attività tal-Marda fi 28 ġog; IR = persuna b’rispons mhux adegwat; LDA = Attività Baxxa tal-Marda; MTX = methotrexate; PBO = plaċebo; UPA= upadacitinib

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

^b SELECT-MONOTHERAPY

^c SELECT-EARLY

^d SELECT-COMPARE

^e upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p≤0.001 vs paragun bi plaċebo jew b’MTX

^f upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p≤0.01 vs paragun bi plaċebo jew b’MTX

^g upadacitinib nominali p≤0.001 vs paragun bi plaċebo jew b’MTX

^h upadacitinib nominali p≤0.001 vs paragun b’adalimumab

ⁱ upadacitinib nominali p≤0.01 vs paragun b’adalimumab

^j upadacitinib nominali p< 0.05 vs paragun b’adalimumab

^k upadacitinib nominali p≤0.01 vs paragun bi plaċebo jew b’MTX

^l upadacitinib nominali p<0.05 vs paragun b’MTX

Nota: Id-data ta’ ġimgħa 48 li nkisbet mill-analiżi tas-sett ta’ Analizi Shiħ (FAS - Full Analysis set) minn grupp li ntgħazel b’mod każwali permezz tal-Imputazzjoni tal-Persuni li Ma Wrewx Rispons

Rispons radjografiku

L-inibizzjoni tal-progressjoni tal-ħsara strutturali fil-ġogi giet evalwata bl-użu ta' Punteġġ Sharp Totali modifikat (mTSS - *modified Total Sharp Score*) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ ta' erożjoni u l-punteġġ tat-tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi, fil-ġimgħat 24/26 u l-ġimgħa 48 f'SELECT-EARLY u SELECT-COMPARE.

It-trattament b'upadacitinib 15 mg irriżulta f'inibizzjoni akbar b'mod sinifikanti tal-progressjoni tal-ħsara strutturali fil-ġogi meta mqabbla mal-plaċebo flimkien ma' MTX f'SELECT-COMPARE u bhala

monoterapija imqabbli ma' MTX f'SELECT-EARLY (Tabella 6). Analizi tal-punteggi tal-erożjoni u tat-tidjiq tal-isparju bejn il-ġogi kienu konsistenti mal-punteggi globali. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr progressjoni radjografika (bidla f'mTSS ≤ 0) kien oghla b'mod sinifikanti b'upadacitinib 15 mg fiż-żewġ studji. L-inibizzjoni tal-progressjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi nżammet sa ġimgħa 96 fiż-żewġ studji għall-pazjenti li baqgħu fuq it-trattament allokat oriġinarjament tagħhom b'upadacitinib 15 mg (abbażi tar-riżultati disponibbli minn 327 pazjent f'SELECT-COMPARE u 238 pazjent f'SELECT-EARLY).

Tabella 6 Bidliet radjografiċi

Studju	SELECT EARLY Qatt ma rċiev MTX		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Puntegg Sharp Totali Modifikat, bidla medja mil-linja bażi					
Ġimgħa 24 ^b /26 ^c	0.7	0.1 ^f	0.9	0.2 ^g	0.1
Ġimgħa 48	1.0	0.03 ^e	1.7	0.3 ^e	0.4
Proporzjon ta' pazjenti mingħajr progressjoni radjografika^d					
Ġimgħa 24 ^b /26 ^c	77.7	87.5 ^f	76.0	83.5 ^f	86.8
Ġimgħa 48	74.3	89.9 ^e	74.1	86.4 ^e	87.9
Taqsiriet: ADA = adalimumab; IR = persuna li ma rrispondietx b'mod adegwat; MTX = methotrexate; PBO = placebo; UPA= upadacitinib					
^a Id-data tal-placebo kollha f'ġimgħa 48 li nkisbet b'ekstrapolazzjoni lineari					
^b SELECT-EARLY					
^c SELECT-COMPARE					
^d L-ebda progressjoni, definit bħala bidla f'mTSS ta' ≤ 0					
^e upadacitinib nominali $p \leq 0.001$ vs paragon bi placebo jew b'MTX					
^f upadacitinib ikkontrollat għall-multiplikità $p \leq 0.01$ vs paragon bi placebo jew b'MTX					
^g upadacitinib ikkontrollat għall-multiplikità $p \leq 0.001$ vs paragon bi placebo jew b'MTX					

Rispons tal-funzjoni fiżika u riżultati relatati mas-saħħa

It-trattament b'upadacitinib 15 mg, wahdu jew flimkien ma' csDMARDs, irriżulta f'titjib akbar b'mod sinifikanti fil-funzjoni fiżika meta mqabbel mal-komparaturi kollha kif imkejjel mill-HAQ-DI (ara Tabella 7). It-titjib f'HAQ-DI nżamm tul 3 snin għal pazjenti li baqgħu fuq it-trattament allokat oriġinarjament tagħhom b'upadacitinib 15 mg abbażi tar-riżultati disponibbli minn SELECT-COMPARE u SELECT-EARLY.

Tabella 7 Bidla medja mil-linja bażi f'HAQ-DI^{a,b}

Studju	SELECT EARLY Qatt ma rċiev MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT LI JMISS csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND BIO-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	313	317	216	216	220	216	648	644	324	165	163
Puntegg fil-linja bażi, medja	1.6	1.6	1.5	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7
Ġimgħa 12 ^c /14 ^d	-0.5	-0.8 ^h	-0.3	-0.7 ^g	-0.3	-0.6 ^g	-0.3	-0.6 ^{g,i}	-0.5	-0.2	-0.4 ^g
Ġimgħa 24 ^e /26 ^f	-0.6	-0.9 ^g					-0.3	-0.7 ^{h,i}	-0.6		
Taqsiriet: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Indiċi tad-Dizabilità tal-Kwestjonarju tal-Evalwazzjoni tas-Saħħa; IR = persuna li ma rrispondietx b'mod adegwat; MTX = methotrexate; PBO = placebo; UPA = upadacitinib											
^a Id-data murija hi l-medja											

Studju	SELECT EARLY Qatt ma rċivew MTX	SELECT MONO MTX-IR	SELECT LI JMISS csDMARD-IR	SELECT COMPARE MTX-IR	SELECT BEYOND BIO-IR
^b Indiċi tad-Diżabilità tal-Kwestjonarju tal-Evalwazzjoni tas-Saħħa: 0=l-aqwa, 3=l-agħar; 20 mistoqsija; 8 kategoriji: il-ħila li tibex u tiegħu ħsieb tiegħek innifsek, kif tqum, tiekol, mixi, iġjene, meta tipprowa tilhaq biex taqbad xi ħaġa, kif taqbad xi ħaġa, u attivitajiet. ^c SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND ^d SELECT-MONOTHERAPY ^e SELECT-EARLY ^f SELECT-COMPARE ^g upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità $p \leq 0.001$ vs paragon bi placebo jew b'MTX ^h upadacitinib nominali $p \leq 0.001$ vs paragon bi placebo jew b'MTX ⁱ upadacitinib nominali $p \leq 0.01$ vs paragon b'adalimumab					

Fl-istudji SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, u SELECT-COMPARE, it-trattament b'upadacitinib 15 mg irriżulta f'titjib akbar b'mod sinifikanti fit-tul medju tal-ebusija fil-gogi filgħodu meta mqabbel ma' placebo jew MTX.

Fl-istudji kliniċi, il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib irrappurtaw titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja rrappurtata mill-pazjent, kif imkejla mis-Sommarju tal-Komponent Fiziku tal-Istħarriġ tas-Saħħa tal-Formola l-Qasira (36) (SF-36 - *Short Form (36) Health Survey*) meta mqabbla mal-placebo u MTX. Barra minn hekk, pazjenti ttrattati b'upadacitinib irrappurtaw titjib sinifikanti fl-għeja, kif imkejjel mill-Evalwazzjoni Funzjonali tal-punteġġ tat-Terapija għal Mard Kroniku u l-Għeja (FACIT-F - *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*) meta mqabbla mal-placebo.

Artrite psorjatika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' upadacitinib 15 mg darba kuljum ġew evalwati f'żewġ studji ta' Fażi 3, b'aktar minn ċentru wieħed li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollati bil-placebo f'pazjenti b'età ta' 18-il sena jew aktar b'artrite psorjatika attiva moderata sa severa. Il-pazjenti kollha kellhom artrite psorjatika għal mill-inqas 6 xhur abbażi tal-Kriterji tal-Klassifikazzjoni għall-Artrite Psorjatika (CASPAR - *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), b'mill-inqas 3 gogi sensitivi u mill-inqas 3 gogi minfuħin, u psorjasi tal-plakka attiva jew storja medika ta' psorjasi tal-plakka. Għaż-żewġ studji, il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 f'gimgha 12.

SELECT-PsA 1 kienet prova ta' 24 gimgha f'1705 pazjenti li ma kellhomx rispons adegwat jew kellhom intolleranza għal mill-inqas DMARD mhux bijoloġika waħda. Fil-linja bażi, 1393 (82%) pazjent kienu qed jieħdu mill-inqas DMARD mhux bijoloġika waħda fl-istess hin; 1084 (64%) pazjent irċivew MTX fl-istess hin biss; u 311-il pazjent (18%) kienu fuq monoterapija. Il-pazjenti rċivew upadacitinib 15 mg jew 30 mg darba kuljum, adalimumab, jew placebo. F'gimgha 24, il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo nqalbu għal upadacitinib 15 mg jew 30 mg darba kuljum b'mod blinded. SELECT-PsA 1 kien jinkludi estensjoni fit-tul sa 5 snin.

SELECT-PsA 2 kienet prova ta' 24 gimgha f'642 pazjent li ma kellhomx rispons adegwat jew kellhom intolleranza għal mill-inqas DMARD bijoloġika waħda. Fil-linja bażi, 296 (46%) pazjent kienu qed jieħdu mill-inqas DMARD mhux bijoloġika waħda fl-istess hin; 222 (35%) pazjent irċivew MTX fl-istess hin biss; u 345 (54%) pazjent kienu fuq monoterapija. Il-pazjenti rċivew upadacitinib 15 mg jew 30 mg darba kuljum jew placebo. F'gimgha 24, il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo nqalbu għal upadacitinib 15 mg jew 30 mg darba kuljum b'mod blinded. SELECT-PsA 2 kien jinkludi estensjoni fit-tul sa 3 snin.

Rispons kliniku

Fiz-żewġ studji, proporzjon akbar b'mod statistikament sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg kiseb rispons ACR20 meta mqabbel mal-plaċebo f'gimgha 12 (Tabella 8). Iż-żmien sal-bidu tal-effikaċja kien mgħaġġel fil-miżuri kollha, b'reazzjonijiet akbar osservati sa minn gimgha 2 għall-ACR20.

It-trattament b'upadacitinib 15 mg irriżulta f'titjib f'komponenti ACR individwali, inkluż l-għadd ta' ġogi sensittivi/juġgħu u minfuħin, evalwazzjoni globali tal-pazjent u tat-tabib, HAQ-DI, evalwazzjoni tal-uġiġh, u hsCRP meta mqabbla mal-plaċebo.

F'SELECT-PsA 1, upadacitinib 15 mg ma kienx inferjuri meta mqabbel ma' adalimumab fil-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 f'gimgha 12; madankollu, ma setgħetx tintwera superjorità għal adalimumab.

Fiz-żewġ studji, ġew osservati risponsi konsistenti b'monoterapija jew flimkien ma' methotrexate għall-punti ahħarin primarji u sekondarji ewlenin.

L-effikaċja ta' upadacitinib 15 mg intweriet irrispettivament mis-sottogruppi evalwati inkluż BMI fil-linja bażi, hsCRP fil-linja bażi, u n-numru ta' DMARDs mhux bijoloġiċi minn qabel (≤ 1 jew >1).

Tabella 8 Rispons kliniku f'SELECT-PsA 1 u SELECT-PsA 2

Studju	SELECT-PsA 1 DMARD-IR mhux bijoloġika			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg	PBO	UPA 15 mg
N	423	429	429	212	211
ACR20, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)					
Gimgha 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) ^f	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Differenza mill-plaċebo (CI ta' 95%)	35 (28, 41) ^{d,e}		-	33 (24, 42) ^{d,e}	
Gimgha 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Gimgha 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
ACR50, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)					
Gimgha 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Gimgha 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Gimgha 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
ACR70, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)					
Gimgha 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Gimgha 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Gimgha 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
MDA, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)					
Gimgha 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Gimgha 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) ^c	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) ^c
Gimgha 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
Rizoluzzjoni tal-entesite (LEI=0), % ta' pazjenti (CI ta' 95%)^a					
Gimgha 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Gimgha 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) ^c	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Gimgha 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
Rizoluzzjoni tad-daktilite (LDI=0), % ta' pazjenti (CI ta' 95%)^b					
Gimgha 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Gimgha 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Gimgha 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)

Studju	SELECT-PsA 1 DMARD-IR mhux bijoloġika			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
PASI75, % ta' pazjenti (CI ta' 95%) ^c					
Ġimgħa 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) ^e	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) ^e
Ġimgħa 24	27 (21, 33)	64 (58, 70)	59 (52, 65)	19 (12, 26)	54 (45, 62)
Ġimgħa 56		65 (59, 72)	61 (55, 68)		52 (44, 61)
PASI90, % ta' pazjenti (CI ta' 95%) ^c					
Ġimgħa 16	12 (8, 17)	38 (32, 45)	39 (32, 45)	8 (4, 13)	35 (26, 43)
Ġimgħa 24	17 (12, 22)	42 (35, 48)	45 (38, 52)	7 (3, 11)	36 (28, 44)
Ġimgħa 56		49 (42, 56)	47 (40, 54)		41 (32, 49)
Taqsiriet: ACR20 (jew 50 jew 70) = titjib ta' ≥20% (jew ta' ≥50% jew ta' ≥70%) skont il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija; ADA = adalimumab; bDMARD = mediċina bijoloġika antirewmatika li timmodifika l-marda; IR = persuna b'rispons mhux adegwat; MDA = attività minima tal-marda; PASI75 (jew 90) = titjib ta' ≥75% (jew ≥90%) fl-Indiċi ta' titjib taż-Żona Milquta mill-Psorjasi u fis-Severità; PBO = plaċebo; UPA= upadacitinib Il-pazjenti li waqfu mit-trattament magħżul b'mod każwali jew kellhom <i>data</i> nieqsa fil-ġimgħa tal-evalwazzjoni tnizzlu bħala li ma kellhomx rispons fl-analiżi. Għall-MDA, ir-risoluzzjoni tal-entesite, u r-risoluzzjoni ta' daktilite f'ġimgħa 24/56, l-individwi li ngħataw trattament ta' salvataġġ f'ġimgħa 16 tnizzlu bħala li ma kellhomx rispons fl-analiżi.					
^a F'pazjenti b'entesite fil-linja bażi (n=241, 270, u 265, rispettivament, għal SELECT-PsA 1 u n=144 u 133, rispettivament, għal SELECT-PsA 2) ^b F'pazjenti b'daktilite fil-linja bażi (n=126, 136, u 127, rispettivament, għal SELECT-PsA 1 u n=64 u 55, rispettivament, għal SELECT-PsA 2) ^c F'pazjenti bi psorjasi b'BSA ta' ≥ 3% fil-linja bażi (n=211, 214, u 211, rispettivament, għal SELECT-PsA 1 u n=131 u 130, rispettivament, għal SELECT-PsA 2) ^d punt aħħari primarju ^e upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p≤0.001 vs paragon bi plaċebo ^f upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p≤0.001 vs paragon b'adalimumab (test ta' nuqqas ta' inferjorità)					

Rispons radjografiku

F'SELECT-PsA 1, l-inibizzjoni tal-progressjoni ta' ħsara strutturali giet evalwata b'mod radjografiku u espressa bħala l-bidla mil-linja bażi fil-Puntegġ Sharp Totali modifikat (mTSS - *modified Total Sharp Score*) u l-komponenti tiegħu, il-puntegġ ta' erożjoni u l-puntegġ ta' tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi, f'ġimgħa 24.

It-trattament b'upadacitinib 15 mg irriżulta f'inibizzjoni akbar b'mod statistikament sinifikanti tal-progressjoni tal-ħsara strutturali fil-ġogi meta mqabbla mal-plaċebo f'ġimgħa 24 (Tabella 9). Il-puntegġi tal-erożjoni u tat-tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi kienu konsistenti mal-puntegġi globali. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr progressjoni radjografika (bidla f'mTSS ta' ≤ 0.5) kien oġġla b'upadacitinib 15 mg meta mqabbel mal-plaċebo f'ġimgħa 24.

Tabella 9 Bidliet radjografiċi f'SELECT-PsA 1

Grupp ta' Trattament	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Puntegġ Sharp Totali Modifikat, bidla medja mil-linja bażi (CI ta' 95%)			
Ġimgħa 24	0.25 (0.13, 0.36)	-0.04 (-0.16, 0.07) ^c	0.01 (-0.11, 0.13)
Ġimgħa 56 ^a	0.44 (0.29, 0.59)	-0.05 (-0.20, 0.09)	-0.06 (-0.20, 0.09)
Proporzjon ta' pazjenti mingħajr progressjoni radjografika^b, % (CI ta' 95%)			
Ġimgħa 24	92 (89, 95)	96 (94, 98)	95 (93, 97)
Ġimgħa 56 ^a	89 (86, 92)	97 (96, 99)	94 (92, 97)

Grupp ta' Trattament	PBO	UPA 15 mg	ADA 40 mg
Taqsiriet: ADA = adalimumab; PBO = placebo; UPA= upadacitinib			
^a Id-data tal-placebo kollha f'gimgha 56 li nkisbet permezz ta' ekstrapolazzjoni lineari			
^b L-ebda progressjoni, definita b'hala bidla f'mTSS ta' ≤ 0.5			
^c upadacitinib ikkontrollat għall-multiplikità $p \leq 0.001$ vs paragon bi placebo			

Rispons tal-funzjoni fizika u riżultati relatati mas-saħħa

F'SELECT-PsA 1, il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-funzjoni fizika kif evalwata mill-HAQ-DI f'gimgha 12 (-0.42 [CI ta' 95%: -0.47, -0.37]) meta mqabbla mal-placebo (-0.14 [CI ta' 95%: -0.18, -0.09]); it-titjib f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kien ta' -0.34 (CI ta' 95%: -0.38, -0.29). F'SELECT-PsA 2, il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib statistikament sinifikanti mil-linja bażi fl-HAQ-DI f'gimgha 12 (-0.30 [CI ta' 95%: -0.37, -0.24]) meta mqabbla mal-placebo (-0.10 [CI ta' 95%: -0.16, -0.03]). It-titjib fil-funzjoni fizika nżamm sa gimgha 56 fiż-żewġ studji.

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa giet evalwata b'SF-36v2. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti li rċievew upadacitinib 15 mg esperjenzaw titjib akbar b'mod statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punteġġ ta' Sommarju tal-Komponent Fiziku meta mqabbla mal-placebo f'gimgha 12. It-titjib mil-linja bażi nżamm sa gimgha 56 fiż-żewġ studji.

Il-pazjenti li rċievew upadacitinib 15 mg esperjenzaw titjib akbar b'mod statistikament sinifikanti mil-linja bażi fl-gheja, kif imkejla mill-punteġġ FACIT-F, f'gimgha 12 meta mqabbla mal-placebo fiż-żewġ studji. It-titjib mil-linja bażi nżamm sa gimgha 56 fiż-żewġ studji.

Fil-linja bażi, spondilite psorjatika kienet irrappurtata f'31% u 34% tal-pazjenti f'SELECT-PsA 1 u SELECT-PsA 2, rispettivament. Pazjenti bi spondilite psorjatika ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib mil-linja bażi fil-punteġġi tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda tal-Ispandilite bl-Ankilozi ta' Bath (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) meta mqabbla mal-placebo f'gimgha 24. It-titjib mil-linja bażi nżamm sa gimgha 56 fiż-żewġ studji.

Spondiloartrite assjali

Spondiloartrite assjali mhux radjografika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' upadacitinib 15 mg darba kuljum ġew evalwati fi studju b'aktar minn ċentru wiehed li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bil-placebo f'pazjenti ta' 18-il sena jew aktar bi spondiloartrite assjali mhux radjografika attiva. L-Istudju SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA - non-radiographic axial spondyloarthritis) kien prova kkontrollata bil-placebo ta' 52 gimgha fi 314-il pazjent bi spondiloartrite assjali mhux radjografika attiva b'rispons inadegwat għal mill-inqas żewġ NSAIDs jew intolleranza għal jew kontraindikazzjoni għal NSAIDs. Il-pazjenti ried ikollhom sinjali oġġettivi ta' infjammazzjoni indikati minn livelli oġġettivi tal-proteina C-reattiva (CRP) (iddefiniti b'hala > limitu ta' fuq tan-normal), u/jew sakroilite fl-immaġni b'reżonanza manjetika (MRI), u l-ebda evidenza radjografika ta' ħsara strutturali fuq il-ġogi sakroiliċi. Il-pazjenti kellhom marda attiva kif iddefinita mill-Indiċi tal-Attività tal-Marda tal-Ispandilite bl-Ankilozi ta' Bath (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ta' ≥ 4 , u punteġġ ta' Valutazzjoni tal-Pazjent tal-Uġiġħ fid-Dahar Totali ta' ≥ 4 ibbażat fuq skala ta' klassifikazzjoni numerika (NRS - numerical rating scale) ta' 0 – 10 fil-Visti ta' Skrinjar u fil-Linja Bażi. Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom sintomi ta' spondiloartrite assjali mhux radjografika għal medja ta' 9.1 snin u 29.1% tal-pazjenti kienu qed jirċievu csDMARD fl-istess hin. 32.9% tal-pazjenti kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għat-terapija b'bDMARD. Il-pazjenti rċievew upadacitinib 15 mg darba kuljum jew placebo. F'gimgha 52, il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo nqalbu għal upadacitinib 15 mg darba kuljum. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons tal-Valutazzjoni tas-Sočjetà Internazzjonali tal-Ispandiloartrite 40 (ASAS40 - Assessment of SpondyloArthritis international Society 40) f'gimgha 14. L-

istudju kien jinkludi estensjoni fit-tul sa sentejn. Mill-pazjenti li fil-bidu kienu ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu upadacitinib, 75% (117/156) f'SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA) komplew it-terapija tul sentejn.

Rispons kliniku

F'SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA), proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg kiseb rispons ASAS40 meta mqabbel mal-plaċebo f'gimgha 14 (Tabella 10).

Kienet osservata differenza numerika bejn il-gruppi tat-trattament f'kull punt taż-żmien minn gimgha 2 sa gimgha 14.

It-trattament b'upadacitinib 15 mg irriżulta f'titjib fil-komponenti individwali tal-ASAS (valutazzjoni globali tal-pazjent tal-attività tal-marda, valutazzjoni tal-uġiġh fid-dahar totali, infjammazzjoni, u funzjoni) u kejl iehor tal-attività tal-marda, inkluż hsCRP, meta mqabbla mal-plaċebo f'gimgha 14.

L-effikaċja ta' upadacitinib 15 mg intweriet fis-sottogruppi kollha inklużi s-sess tal-persuna, il-BMI fil-linja bażi, it-tul tas-sintomi ta' spondiloartrite assjali mhux radjografika, l-hsCRP fil-linja bażi, is-sakroilite fl-MRI, u l-użu preċedenti ta' bDMARDs.

Tabella 10. Rispons kliniku f'SELECT-AXIS 2 (nr-axSpA)

Grupp ta' Trattament	PBO	UPA 15 mg
N	157	156
ASAS40, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)^a		
Gimgha 14	22.5 (16.0, 29.1)	44.9 (37.1, 52.7)
Differenza mill-plaċebo (CI ta' 95%)	22.2 (12.1, 32.3) ^b	
Gimgha 52	42.7 (34.9, 50.4)	62.8 (55.2, 70.4) ^d
ASAS20, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)^a		
Gimgha 14	43.8 (36.0, 51.5)	66.7 (59.3, 74.1) ^b
Remissjoni Parzjali tal-ASAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)		
Gimgha 14	7.6 (3.5, 11.8)	18.6 (12.5, 24.7) ^c
BASDAI 50, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)		
Gimgha 14	22.1 (15.5, 28.6)	42.3 (34.6, 50.1) ^b
Bidla mil-linja bażi f'ASDAS-CRP (CI ta' 95%)		
Gimgha 14	-0.71 (-0.85, -0.56)	-1.36 (-1.50, -1.21) ^b
Marda Inattiva ta' ASDAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)		
Gimgha 14	5.2 (1.7, 8.7)	14.1 (8.6, 19.6) ^c
Attività Baxxa tal-Marda ta' ASDAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)		
Gimgha 14	18.3 (12.2, 24.4)	42.3 (34.6, 50.1) ^b

Taqsiriet: ASAS20 (jew ASAS40) = titjib fil-Valutazzjoni tas-Socjeta' Internazzjonali tal-Ispondiloartrite ta' ≥20% (jew ≥40%); ASDAS-CRP = Proteina C-Reattiva tal-Puntegġ ta' Attività tal-Marda tal-Ispondilite bl-Ankilozi; BASDAI = Indiċi tal-Attività tal-Marda tal-Ispondilite bl-Ankilozi ta' Bath; PBO = plaċebo; UPA= upadacitinib

^a Rispons ASAS20 (ASAS40) huwa ddefinit b'hala titjib ta' ≥ 20% (≥ 40%) u titjib assolut mil-linja bażi ta' ≥ 1 (≥ 2) unità/unitajiet (medda 0 sa 10) f'≥ 3 minn 4 oqsma (Globali tal-Pazjent, Uġiġh fid-Dahar Totali, Funzjoni, u Infjammazzjoni), u l-ebda qlib għall-aġħar fil-qasam potenzjali li jifdal (definit b'hala qlib għall-aġħar ta' ≥ 20% u ≥ unità għal ASAS20 jew definit b'hala qlib għall-aġħar ta' > 0 unitajiet għal ASAS40).

^b upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p≤ 0.001 vs paragun bi plaċebo

^c upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p≤ 0.01 vs paragun bi plaċebo

^d Nominali p≤ 0.001 għal upadacitinib vs paragun bi plaċebo, skont is-sekwenza tal-ittestjar speċifikata minn qabel ikkontrollata għall-multipliċità

Għall-punti aħħarin binarji, ir-riżultati huma bbażati fuq imputazzjoni ta' individwi li ma kellhomx rispons flimkien ma' imputazzjoni multipla. Għall-punti aħħarin kontinwi, ir-riżultati huma bbażati fuq il-

bidla medja tal-inqas kwadri mil-linja bażi bl-użu ta' mudelli ta' effetti mhallta għall-analiżi ta' kejl ripetut.

L-effikaċja nżammet tul sentejn kif evalwata mill-punti aħħarin ippreżentati f'Tabella 10.

Rispons tal-funzjoni fiżika u riżultati relatati mas-saħħa

Il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib sinifikanti fil-funzjoni fiżika mil-linja bażi meta mqabbla mal-placebo kif evalwata mill-BASFI f'gimgha 14.

Il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib sinifikanti fl-uġiġ fid-dahar totali u fl-uġiġ fid-dahar matul il-lejl meta mqabbla mal-placebo f'gimgha 14.

Il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u fis-saħħa ġenerali kif imkejla mill-Indiċi tas-Saħħa tal-ASQoL u ASAS, rispettivament, meta mqabbla mal-placebo f'gimgha 14.

It-titjib fil-BASFI, fl-uġiġ fid-dahar totali u matul il-lejl, u fl-Indiċi tas-Saħħa tal-ASQoL u ASAS inżamm tul sentejn.

Kejl oġġettiv tal-infjammazzjoni

Is-sinjali ta' infjammazzjoni ġew evalwati b'MRI u espressi bħala bidla mil-linja bażi fil-punteġġ tal-Konsorzju tal-Kanada għar-Riċerka dwar l-Ispondiloartrite (SPARCC - *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*) għall-ġogi sakroiliċi. F'gimgha 14, ġie osservat titjib sinifikanti fis-sinjali ta' infjammazzjoni fil-ġogi sakroiliċi f'pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg meta mqabbla mal-placebo. It-titjib fl-infjammazzjoni kif evalwat mill-MRI nżamm tul sentejn.

Spondilite bl-ankilozi (AS, spondiloartrite assjali radjografika)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' upadacitinib 15 mg darba kuljum kienu evalwati f'żewġ studju li fihom il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, multiċentriċi u kkontrollati bil-placebo f'pazjenti b'età ta' 18-il sena jew aktar bi spondilite bl-ankilozi attiva abbażi tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda tal-Ispondilite bl-Ankilozi ta' Bath (BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ta' ≥ 4 u l-punteġġ ta' Valutazzjoni tal-Pazjent tal-Uġiġ fid-Dahar Totali ta' ≥ 4 . Iż-żewġ studji kienu jinkludu estensjoni fit-tul sa sentejn.

SELECT-AXIS 1 kienet prova ta' 14-il ġimgha kkontrollata bil-placebo f'187 pazjent bi spondilite bl-ankilozi li ma kellhomx rispons adegwat għal mill-inqas żewġ NSAIDs jew intolleranza għal jew kontraindikazzjoni għal NSAIDs u l-ebda esponiment preċedenti għal DMARDs bijoloġiċi. Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom sintomi ta' spondilite bl-ankilozi għal medja ta' 14.4 snin u madwar 16% tal-pazjenti kienu qed jirċievu csDMARD fl-istess ħin. Il-pazjenti rċievew upadacitinib 15 mg darba kuljum jew placebo. F'gimgha 14, il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo nqalbu għal upadacitinib 15 mg darba kuljum. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons tal-Valutazzjoni tas-Socjetà Internazzjonali tal-Ispondiloartrite 40 (ASAS40 - *Assessment of SpondyloArthritis international Society 40*) f'gimgha 14.

SELECT-AXIS 2 (AS) kienet prova ta' 14-il ġimgha kkontrollata bil-placebo f'420 pazjent bi spondilite bl-ankilozi li ġieli kienu ħadu bDMARDs qabel (77.4% kellhom nuqqas ta' effikaċja għal inibitur tat-TNF jew għal inibitur ta' interleukin-17 (IL-17i); 30.2% kellhom intolleranza; 12.9% kellhom esponiment preċedenti iżda mhux nuqqas ta' effikaċja għal żewġ bDMARDs). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom sintomi ta' spondilite bl-ankilozi għal medja ta' 12.8 snin u madwar 31% tal-pazjenti kienu qed jirċievu csDMARD fl-istess ħin. Il-pazjenti rċievew upadacitinib 15 mg darba kuljum jew placebo. F'gimgha 14, il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-placebo nqalbu għal upadacitinib 15 mg darba kuljum. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons tal-Valutazzjoni tas-Socjetà

Internazzjonali tal-Ispondiloartrite 40 (ASAS40 - *Assessment of SpondyloArthritis international Society 40*) f'gimgha 14

Mill-pazjenti li fil-bidu kienu ntgħazlu b'mod każwali biex jirċievu upadacitinib, 72% (67/93) f'SELECT-AXIS 1 u 77% (163/211) f'SELECT-AXIS 2 (AS) komplew it-terapija tul sentejn.

Rispons kliniku

Fiż-żewġ studji, proporzjon akbar b'mod statistikament sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg kiseb rispons ASAS40 meta mqabbel mal-plaċebo f'gimgha 14 (Tabella 11). Kienet osservata differenza numerika bejn il-gruppi ta' trattament minn gimgha 2 f'SELECT-AXIS 1 u gimgha 4 f'SELECT-AXIS 2 (AS) għal ASAS40.

It-trattament b'upadacitinib 15 mg irriżulta f'titjib fil-komponenti individwali tal-ASAS (valutazzjoni globali tal-pazjent tal-attività tal-marda, valutazzjoni tal-uġiħ fid-dahar totali, infjammazzjoni, u funzjoni) u kejl iehor tal-attività tal-marda, inkluż hsCRP, f'gimgha 14 meta mqabbla mal-plaċebo.

L-effikaċja ta' upadacitinib 15 mg intweriet irrispettivament mis-sottogruppi evalwati inklużi s-sess tal-persuna, il-BMI fil-linja bażi, it-tul tas-sintomi ta' AS, l-hsCRP fil-linja bażi, u użu preċedenti ta' bDMARDs.

Tabella 11 Rispons kliniku

Studju	SELECT-AXIS 1 Qatt ma ħadu bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
Grupp ta' Trattament	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
N	94	93	209	211
ASAS40, % ta' pazjenti (CI ta' 95%) ^{a,b}				
Ġimgha 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 mill-plaċebo (CI ta' 95%)	26.1 (12.6, 39.5) ^c		26.4 (17.9, 34.9) ^c	
ASAS20, % ta' pazjenti (CI ta' 95%) ^a				
Ġimgha 14	40.4 (30.5, 50.3)	64.5 (54.8, 74.2) ^e	38.3 (31.7, 44.9)	65.4 (59.0, 71.8) ^c
Remissjoni Parzjali tal-ASAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)				
Ġimgha 14	1.1 (0.0, 3.1)	19.4 (11.3, 27.4) ^c	4.3 (1.6, 7.1)	17.5 (12.4, 22.7) ^c
BASDAI 50, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)				
Ġimgha 14	23.4 (14.8, 32.0)	45.2 (35.0, 55.3) ^d	16.7 (11.7, 21.8)	43.1 (36.4, 49.8) ^c
Bidla mil-linja bażi f'ASDAS-CRP (CI ta' 95%)				
Ġimgha 14	-0.54 (-0.71, -0.37)	-1.45 (-1.62, -1.28) ^c	-0.49 (-0.62, -0.37)	-1.52 (-1.64, -1.39) ^c
Marda Inattiva ta' ASDAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)				
Ġimgha 14	0	16.1 (8.7, 23.6) ^e	1.9 (0.1, 3.8)	12.8 (8.3, 17.3) ^c
Attività Baxxa tal-Marda ta' ASDAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)				
Ġimgha 14	10.6 (4.4, 16.9)	49.5 (39.3, 59.6) ^f	10.1 (6.0, 14.2)	44.1 (37.4, 50.8) ^c
Titjib Maġġuri ta' ASDAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)				
Ġimgha 14	5.3 (0.8, 9.9)	32.3 (22.8, 41.8) ^e	4.8 (1.9, 7.7)	30.3 (24.1, 36.5) ^e

Studju	SELECT-AXIS 1 Qatt ma hađu bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
Grupp ta' Trattament	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
^a Rispons ASAS20 (ASAS40) huwa ddefinit bhala itjib ta' $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) u titjib assolut mil-linja baži ta' ≥ 1 (≥ 2) unità(jiet) (medda 0 sa 10) f'≥ 3 minn 4 oqsma (Globali tal-Pazjent, Uğigh fid-Dahar Totali, Funzjoni, u Infjammazzjoni), u l-ebda qlib għall-agħar fil-qasam potenzjali li jifdal (definit bhala qlib għall-agħar ta' $\geq 20\%$ u $\geq$ unità għal ASAS20 jew definit bhala qlib għall-agħar ta' >0 unitajiet għal ASAS40). ^b punt aħħari primarju ^c upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità $p \leq 0.001$ vs paragon bi placebo ^d upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità $p \leq 0.01$ vs paragon bi placebo ^e paragon mhux ikkontrollat għall-multipliċità ^f analiżi post-hoc għal SELECT-AXIS 1, mhux ikkontrollata għall-multipliċità Għall-punti aħħarin binarji, ir-riżultati ta' ġimgħa 14 huma bbažati fuq analiżi ta' imputazzjoni ta' individwi li ma kellhomx rispons (SELECT-AXIS 1) u fuq imputazzjoni ta' individwi li ma kellhomx rispons flimkien ma' imputazzjoni multipla (SELECT-AXIS 2 [AS]). Għall-punti aħħarin kontinwi, ir-riżultati ta' ġimgħa 14 huma bbažati fuq il-bidla medja tal-inqas kwadri mil-linja baži bl-użu ta' mudelli mhallta għall-analiżi ta' kejl ripetut.				

Fiż-żewġ studji, l-effikaċja nżammet tul sentejn kif evalwata mill-punti aħħarin ippreżentati f'Tabella 11.

Rispons tal-funzjoni fiżika u riżultati relatati mas-saħħa

Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib sinifikanti fil-funzjoni fiżika mil-linja baži meta mqabbla mal-placebo kif evalwat mill-bidla fl-Indiċi Funzjonali tal-Ispandilite bl-Ankilozi ta' Bath (BASFI – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) mil-linja baži f'ġimgħa 14. It-titjib fil-BASFI nżamm tul sentejn.

F'SELECT-AXIS 2 (AS), il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib sinifikanti fl-uğigh fid-dahar totali u fl-uğigh fid-dahar matul il-lejl meta mqabbla mal-placebo f'ġimgħa 14. It-titjib fl-uğigh fid-dahar totali u fl-uğigh fid-dahar matul il-lejl inżamm tul sentejn.

F'SELECT-AXIS 2 (AS), il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u fis-saħħa ġenerali kif imkejla mill-Indiċi tas-Saħħa tal-ASQoL u ASAS, rispettivament, meta mqabbla mal-placebo f'ġimgħa 14. It-titjib fl-Indiċi tas-Saħħa tal-ASQoL u ASAS inżamm tul sentejn.

Entesite

F'SELECT-AXIS 2 (AS), pazjenti b'entesite li kienet hemm minn qabel (n=310) ittrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib sinifikanti fl-entesite meta mqabbla mal-placebo kif imkejjel minn bidla mil-linja baži fil-Punteġġ tal-Entesite ta' Spondilite bl-Ankilozi ta' Maastricht (MASES - *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) f'ġimgħa 14. It-titjib fl-entesite nżamm tul sentejn.

Mobbiltà tas-sinsla

F'SELECT-AXIS 2 (AS), il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg urew titjib sinifikanti fil-mobbiltà tas-sinsla meta mqabbla mal-placebo kif imkejla minn bidla mil-linja baži fl-Indiċi tal-Metroloġija tal-Ispandilite bl-Ankilozi ta' Bath (BASMI - *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) f'ġimgħa 14. It-titjib fil-BASMI nżamm tul sentejn.

Kejl oġġettiv tal-infjammazzjoni

Is-sinjali ta' infjammazzjoni ġew evalwati b'MRI u espressi bħala bidla mil-linja bażi fil-punteġġ SPARCC għas-sinsla. Fiż-żewġ studji f'gimgha 14, ġie osservat titjib sinifikanti fis-sinjali ta' infjammazzjoni fis-sinsla f'pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg meta mqabbla mal-placebo. It-titjib fl-infjammazzjoni kif evalwat mill-MRI nżamm tul sentejn.

Arterite taċ-ċelluli ġganti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' upadacitinib 15 mg darba kuljum ġew evalwati f'SELECT-GCA, studju ta' Fazi 3, b'aktar minn ċentru wiehed li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double blind u kkontrollat bil-placebo f'pazjenti b'età ta' 50 sena jew aktar b'arterite taċ-ċelluli ġganti rikaduta jew li għadha kif tfaċċat. SELECT-GCA kien studju ta' 52 gimgha li fih 428 pazjent intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1:1 u nġataw doża ta' upadacitinib 15 mg, upadacitinib 7.5 mg, jew placebo darba kuljum. Il-pazjenti kollha rċewew terapija ta' kortikosteroidi (prednisone jew prednisolone) fl-isfond. Il-gruppi ttrattati b'upadacitinib segwew korsijiet ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi speċifikati minn qabel bil-għan li jilhq 0 mg sa 26 gimgha; il-grupp ittrattat bil-placebo segwa kors ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi speċifikat minn qabel bil-għan li jilhaq 0 mg sa 52 gimgha. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta f'gimgha 52 kif definit min-nuqqas ta' sinjali u sintomi ta' arterite taċ-ċelluli ġganti minn gimgha 12 sa gimgha 52 u l-aderenza mal-kors ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi definit mill-protokoll. Pazjenti li waqqfu t-trattament tal-istudju qabel il-waqt (upadacitinib jew placebo) jew li kellhom valutazzjoni nieqsa ġew klassifikati bħala li ma kellhomx rispons. L-istudju kien jinkludi estensjoni ta' 52 gimgha għal tul ta' studju totali sa sentejn.

Rispons kliniku

Upadacitinib 15 mg u t-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 26 gimgha wrew superjorità fil-kisba ta' remissjoni sostnuta mingħajr kortikosteroidi f'gimgha 52 meta mqabbla mal-placebo u t-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 52 gimgha (Tabella 12). Ir-riżultati għal kull komponent ta' remissjoni sostnuta u remissjoni sostnuta kompleta f'gimgha 52 kienu konsistenti ma' daww tal-punti aħħarin komposti. Għal remissjoni sostnuta f'gimgha 52 (il-punt aħħari primarju), perċentwal simili ta' pazjenti f'kull fergħa ġie kklassifikat bħala li ma kellhomx rispons minhabba twaqqif qabel il-waqt tat-trattament tal-istudju (placebo: 19.6%; upadacitinib 15 mg: 20.1%) jew minhabba valutazzjoni mieqsa (placebo: 0.9%; upadacitinib 15 mg: 0.5%).

L-effetti tat-trattament fis-sottogruppi (il-ġeneru, l-età, ir-razza, użu minn qabel ta' inibitur ta' interleukin-6, arterite ta' ċelluli ġganti rikaduta jew li għadha kif tfaċċat, doża bażika tal-kortikosteroidi, u arterite ta' ċelluli ġganti bi polymyalgia rheumatica jew mingħajrha) kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali tal-istudju.

Proporzjon ta' pazjenti aktar baxx b'mod sinifikanti ttrattati b'upadacitinib 15 mg u t-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 26 gimgha esperjenzaw mill-inqas aggravament wiehed fl-arterite taċ-ċelluli ġganti meta mqabbla ma' daww ittrattati bil-placebo u t-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 52 gimgha sa gimgha 52. Barra minn hekk, ir-riskju ta' aggravament fil-fergħa ta' upadacitinib kien aktar baxx b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo kif imkejjel miż-żmien sal-ewwel aggravament sa gimgha 52 (Tabella 12).

Tabella 12 Rispons kliniku f'SELECT-GCA

Grupp ta' Trattament	PBO + tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 52 ġimgħa N=112	UPA 15 mg + tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 26 ġimgħa N=209	Differenza fit-Trattament (CI ta' 95%)
Remissjoni sostnuta f'Ġimgħa 52 ^a	29.0%	46.4%	17.1% ^e (6.3, 27.8)
Remissjoni sostnuta kompleta f'Ġimgħa 52 ^b	16.1%	37.1%	20.7% ^f (11.3, 30.2)
Remissjoni sostnuta kompleta f'Ġimgħa 52 ^c	19.6%	50.2%	30.3% ^f (20.4, 40.2)
Remissjoni sostnuta kompleta f'Ġimgħa 24 ^c	36.1%	57.2%	20.8% ^f (9.7, 31.9)
Żmien sal-ewwel aggravament fil-GCA sa Ġimgħa 52 ^d			0.57 ^{e,g} (0.399, 0.826)
Pazjenti b'aggravament fil-GCA wiehed jew aktar sa Ġimgħa 52 ^d	55.6%	34.3%	0.47 ^{e,h} (0.29, 0.74)

Abbrevjazzjonijiet: ESR = rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti (erythrocyte sedimentation rate); GCA = arterite taċ-ċelluli ġganti (giant cell arteritis); hsCRP = proteina C-reattiva ta' sensitività għolja (high sensitivity C-reactive protein); PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a Remissjoni sostnuta hija definita bħala li kisbet kemm in-nuqqas ta' sinjali u sintomi ta' GCA minn Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 52 kif ukoll l-aderenza mal-kors ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi definit mill-protokoll

^b Remissjoni sostnuta kompleta hija definita bħala li kisbet in-nuqqas ta' sinjali u sintomi ta' GCA minn Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 52, in-normalizzazzjoni ta' ESR (għal ≤ 30 mm/siegha; jekk ESR > 30 mm/siegha u ż-żieda ma jistgħux jiġu attributi għal GCA, dan il-kriterju xorta jista' jiġi sodisfat) minn Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 52, in-normalizzazzjoni ta' hsCRP għal < 1 mg/dL mingħajr żieda għal ≥ 1 mg/dL (f'2 żjarat konsekuttivi) minn Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 52, u l-aderenza mal-kors ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi definit mill-protokoll

^c Remissjoni kompleta hija definita bħala li kisbet in-nuqqas ta' sinjali u sintomi ta' GCA, in-normalizzazzjoni ta' ESR (għal ≤ 30 mm/siegha; jekk ESR > 30 mm/siegha u ż-żieda ma jistgħux jiġu attributi għal GCA, dan il-kriterju xorta jista' jiġi sodisfat), in-normalizzazzjoni ta' hsCRP għal < 1 mg/dL, u l-aderenza mal-kors ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi definit mill-protokoll

^d Aggravament fil-GCA huwa definit bħala avveniment li jirrappreżenta rikorrenza ta' sinjali jew sintomi ta' GCA jew kejl ta' ESR > 30 mm/siegha (li jista' jiġi attribut għal GCA) u li jehtieg żieda fid-doża tal-kortikosteroidi, u huwa kkunsidrat biss wara li jkun sodisfat t-3 kriterji li ġejjin kollha: in-nuqqas ta' rikorrenza ta' sinjali u sintomi ta' GCA, in-normalizzazzjoni ta' ESR, u l-ebda żieda fid-doża tal-kortikosteroidi. L-individwi li m'għandhomx valutazzjoni li tissodisfa t-3 kriterji

kollha huma kkunsidrati li għandhom aggravament fil-GCA fil-linja bażi. Iż-żmien sal-ewwel aggravament fil-GCA huwa kkalkulat miż-żmien meta t-tliet kriterji t'hawn fuq ikunu sodisfati. L-individwi li jissodisfaw it-3 kriterji kollha ta' hawn fuq iżda li qatt ma jesperjenzaw l-aggravament fil-GCA jiġu ċensurati fl-aħħar valutazzjoni

^e $p \leq 0.01$

^f $p \leq 0.001$

^g Proporzjon ta' riskju

^h Proporzjon ta' probabbiltà

Doża kumulattiva tal-kortikosteroidi

Fost pazjenti li lestew 52 ġimgħa ta' segwitu, l-esponiment kumulattiv għall-kortikosteroidi f' 52 ġimgħa kien inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg u bit-naqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 26 ġimgħa meta mqabbel mal-plaċebo u t-naqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 52 ġimgħa (medjan ta' 1 615 mg vs 2 882 mg, rispettivament). It-tqabbil tad-doża kumulattiva tal-kortikosteroidi bejn il-fergħa ta' upadacitinib u l-fergħa tal-plaċebo huwa affettwat mill-korsijiet speċifikati minn qabel differenti għat-naqqis gradwali tal-isteroidi fil-fergħa ta' upadacitinib meta mqabbla mal-fergħa tal-plaċebo.

Riżultati relatati mas-saħħa

L-għeja giet ivvalutata bl-użu tal-punteġġ FACIT-Fatigue. Il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg u bit-naqqis gradwali tal-kortikosteroidi ta' 26 ġimgħa esperjenzaw titjib akbar b'mod sinifikanti mil-linja bażi meta mqabbla mal-plaċebo u t-naqqis tal-kortikosteroidi ta' 52 ġimgħa fil-punteġġ FACIT-Fatigue f' 52 ġimgħa (4.0, CI ta' 95%: 1.33, 6.76).

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa giet evalwata bl-użu ta' SF-36. Il-pazjenti li rċevew upadacitinib 15 mg u t-naqqis tal-kortikosteroidi ta' 26 ġimgħa esperjenzaw titjib akbar b'mod sinifikanti mil-linja bażi meta mqabbla mal-plaċebo u t-naqqis tal-kortikosteroidi ta' 52 ġimgħa fil-punteġġ Sommarju tal-Komponent Fiziku ta' SF-36 f' 52 ġimgħa (3.75, CI ta' 95%: 1.39, 6.11).

Dermatite atopika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg darba kuljum ġew evalwati fi tliet studji ta' Fażi 3 b'aktar minn ċentru wiehed li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 u AD UP) f'total ta' 2 782 pazjent (ta' 12-il sena u aktar). Upadacitinib ġie evalwat f'542 (344 fl-analiżi primarja) pazjent adolexxenti u f'2,240 pazjent adult b'dermatite atopika (AD - *atopic dermatitis*) moderata sa severa li ma kinitx ikkontrollata b'mod adegwat minn medikazzjoni(jiet) topika/ċi. Fil-linja bażi, il-pazjenti kellu jkollhom dawn kollha li ġejjin: Evalwazzjoni Globali tal-Investigatur (vIGA-AD) b'punteġġ ≥ 3 fl-evalwazzjoni globali tal-AD (eritema, ebusija/żvilupp ta' papuli, u tnixxija/iffurmar ta' qxur) fuq skala ta' severità dejjem tiżdied minn 0 sa 4, punteġġ tal-Indiċi tal-Erja u s-Severità tal-Ekżema (EASI - *Eczema Area and Severity Index*) ta' ≥ 16 (punteġġ kompost li jevalwa l-firxa u s-severità tal-eritema, edema/żvilupp ta' papuli, grif u likenifikazzjoni madwar 4 siti differenti tal-ġisem), b'involvement minimu tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA - *body surface area*) ta' $\geq 10\%$, u medja fil-ġimgħa tal-Iskala ta' Klassifikazzjoni Numerika (NRS - *Numerical Rating Scale*) tal-Agħar Hakk ≥ 4 .

Fit-tliet studji kollha, il-pazjenti rċevew doži ta' upadacitinib darba kuljum ta' 15 mg, 30 mg, jew l-ekwivalenti fi plaċebo għal 16-il ġimgħa. Fl-istudju AD UP, il-pazjenti rċevew ukoll kortikosteroidi topiċi (TCS - *topical corticosteroids*) fl-istess hin. Wara t-tlestija tal-perjodu double-blinded, il-pazjenti li oriġinarjament ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu upadacitinib kellhom ikomplu jirċievu l-istess doża sa ġimgħa 260. Il-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo reġġu ntgħażlu b'mod każwali bi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu upadacitinib 15 mg jew 30 mg sa ġimgħa 260.

Karatteristiċi fil-linja bażi

Fl-istudju ta' monoterapija (MEASURE UP 1 u 2), 50.0% tal-pazjenti kellhom punteġġ vIGA-AD ta' 3 (moderat) fil-linja bażi u 50.0% tal-pazjenti kellhom punteġġ vIGA-AD ta' 4 (sever) fil-linja bażi. Il-punteġġ medju fil-linja bażi ta' EASI kien 29.3 u l-medja fil-ġimgha tal-NRS tal-Aghar Hakk fil-linja bażi kienet 7.3. Fl-istudju b'TCS fl-istess hin (AD UP), 47.1% tal-pazjenti kellhom punteġġ vIGA-AD ta' 3 (moderat) fil-linja bażi u 52.9% tal-pazjenti kellhom punteġġ vIGA-AD ta' 4 (sever) fil-linja bażi. Il-punteġġ medju fil-linja bażi ta' EASI kien 29.7 u l-medja fil-ġimgha tal-NRS tal-Aghar Hakk fil-linja bażi kienet 7.2.

Rispons kliniku

Studji ta' monoterapija (MEASURE UP 1 u MEASURE UP 2) u b'TCS fl-istess hin (AD UP)

Proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg jew 30 mg kisbu vIGA-AD 0 jew 1, EASI 75, jew titjib ta' ≥ 4 punti fl-NRS tal-Aghar Hakk meta mqabbla mal-placebo f'ġimgha 16. Inkiseb ukoll titjib rapidu fl-ikklerjar tal-ġilda u l-hakk (ara Tabella 13).

Figura 1 turi l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' EASI 75 u bidla perċentwali medja mil-linja bażi fl-NRS tal-Aghar Hakk, rispettivament sa ġimgha 16 għal MEASURE UP 1 u 2.

Tabella 13 Riżultati tal-effikaċja ta' upadacitinib

Studju	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Grupp ta' Trattament	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Numru ta' individwi magħżula b'mod każwali	281	281	285	278	276	282	304	300	297
Punti ahharin f'ġimgha 16, % b'rispons (CI ta' 95%)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b} (koprimarju)	8 (5.12)	48 ^d (42.54)	62 ^d (56.68)	5 (2.7)	39 ^d (33.45)	52 ^d (46.58)	11 (7.14)	40 ^d (34.45)	59 ^d (53.64)
EASI 75 ^a (koprimarju)	16 (12.21)	70 ^d (64.75)	80 ^d (75.84)	13 (9.17)	60 ^d (54.66)	73 ^d (68.78)	26 (21.31)	65 ^d (59.70)	77 ^d (72.82)
EASI 90 ^a	8 (5.11)	53 ^d (47.59)	66 ^d (60.71)	5 (3.8)	42 ^d (37.48)	58 ^d (53.64)	13 (9.17)	43 ^d (37.48)	63 ^d (58.69)
EASI 100 ^a	2 (0.3)	17 ^d (12.21)	27 ^d (22.32)	1 (0.2)	14 ^d (10.18)	19 ^d (14.23)	1 (0.3)	12 ^e (8.16)	23 ^d (18.27)
NRS tal-Aghar Hakk ^c (titjib ta' ≥ 4 punti)	12 (8.16)	52 ^d (46.58)	60 ^d (54.66)	9 (6.13)	42 ^d (36.48)	60 ^d (54.65)	15 (11.19)	52 ^d (46.58)	64 ^d (58.69)
Punti ahharin ta' bidu bikri, % b'rispons (CI ta' 95%)									
EASI 75 ^a (Ġimgha 2)	4 (1.6)	38 ^d (32.44)	47 ^d (42.53)	4 (1.6)	33 ^d (27.39)	44 ^d (38.50)	7 (4.10)	31 ^d (26.36)	44 ^d (38.50)

Studju	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
NRS tal-Agħar Hakk (<i>tijtīb ta' ≥ 4 punti f'gimgha 1</i>) ^{c,f}	0 (0.1)	15 ^d (11.19)	20 ^d (15.24)	1 (0.2)	7 ^d (4.11)	16 ^d (11.20)	3 (1.5)	12 ^d (8.16)	19 ^d (15.24)

Taqsiriet: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = plaċebo

L-individwi b' medikazzjoni ta' salvataġġ jew b'*data* nieqsa tqiesu li ma kellhomx rispons. In-numru u perċentwal ta' individwi li tnizzlu bħala li ma kellhomx rispons għal EASI 75 u vIGA-AD 0/1

f'Gimgha 16 minhabba l-użu ta' terapija ta' salvataġġ fil-gruppi tal-plaċebo, ta' upadacitinib 15 mg, u ta' upadacitinib 30 mg, rispettivament, kienu 132 (47.0%), 31 (11.0%), 16 (5.6%) f'MEASURE UP 1, 119 (42.8%), 24 (8.7%), 16 (5.7%) f'MEASURE UP 2, u 78 (25.7%), 15 (5.0%), 14 (4.7%) f'AD UP.

^a Abbażi tan-numru ta' individwi magħżula b'mod każwali

^b Individwu b'rispons kien definit bħala pazjent b'vIGA-AD 0 jew 1 ("ikklerjat" jew "kważi kklerjat") bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fuq skala ordinali ta' 0-4

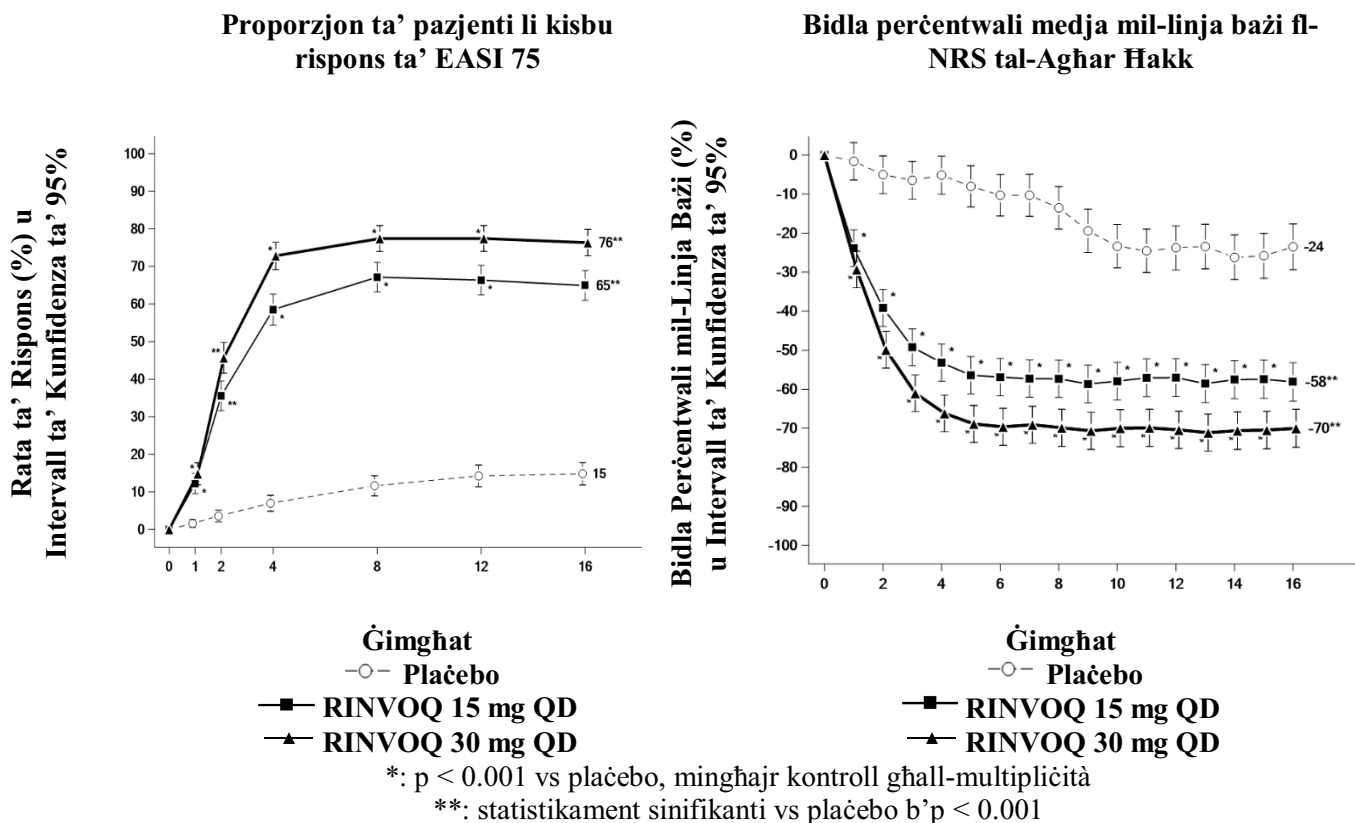
^c Riżultati murija fis-sottogrupp ta' pazjenti eligibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'NRS tal-Agħar Hakk ≥ 4 fil-linja bażi)

^d Statistika sinifikanti vs plaċebo b' $p < 0.001$

^e $p < 0.001$ vs plaċebo, mingħajr kontroll għall-multiplikità

^f Titjib statistikament sinifikanti vs plaċebo deher sa minn ġurnata waħda wara li nbeda upadacitinib 30 mg u jumejn wara li nbeda upadacitinib 15 mg f'MEASURE UP 1 u 2

Figura 1 Proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' EASI 75 u bidla perċentwali medja mil-linja bażi fl-NRS tal-Agħar Hakk f'MEASURE UP 1 u MEASURE UP 2



L-effetti tat-trattamenti fis-sottogruppi (il-piż, l-età, il-ġeneru, ir-razza, u trattament sistemiku preċedenti b'immunosoppressanti) kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali tal-istudju.

Ir-riżultati f'gimgha 16 komplew jinżammu sa gimgha 52 f'pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg jew 30 mg.

Kwalità tal-ħajja/riżultati rrappurtati mill-pazjent

Tabella 14 Riżultati rrappurtati mill-pazjent ta' upadacitinib f'gimgha 16

Studju	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Numru ta' individwi magħżula b'mod każwali	281	281	285	278	276	282
% b'rispons (CI ta' 95%)						
ADerm-SS Ugħigh fil-Ġilda (titjib ta' ≥ 4 punti) ^a	15 (10.20)	54 ^e (47.60)	63 ^e (57.69)	13 (9.18)	49 ^e (43.56)	65 ^e (59.71)
ADerm-IS Irqad (titjib ta' ≥ 12 -il punt) ^{a,b}	13 (9.18)	55 ^e (48.62)	66 ^e (60.72)	12 (8.17)	50 ^e (44.57)	62 ^e (56.69)
DLQI 0/1 ^c	4 (2.7)	30 ^e (25.36)	41 ^e (35.47)	5 (2.7)	24 ^e (19.29)	38 ^e (32.44)
HADS Ansjetà < 8 u HADS Depressjoni < 8 ^d	14 (8.20)	46 ^e (37.54)	49 ^e (41.57)	11 (6.17)	46 ^e (38.54)	56 ^e (48.64)
Taqsiriet: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = plaċebo; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale L-individwi b'medikazzjoni ta' salvataġġ jew b'<i>data</i> nieqsa tqiesu li ma kellhomx rispons. Il-valuri ta' limitu speċifikati jikkorrispondu għad-differenza minima klinikament importanti (MCID - <i>minimal clinically important difference</i>) u ntużaw biex jiġi ddeterminat ir-rispons. ^a Riżultati muriġa fis-sottogrupp ta' pazjenti eliġibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'puntegġ tal-evalwazzjoni > MCID fil-linja bażi). ^b ADerm-IS Irqad jevalwa d-diffikultà biex wiehed jorqod, l-impatt fuq l-irqad, u l-qawmien mill-irqad matul il-lejl minħabba AD. ^c Riżultati muriġa fis-sottogrupp ta' pazjenti eliġibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'DLQI > 1 fil-linja bażi). ^d Riżultati muriġa fis-sottogrupp ta' pazjenti eliġibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'HADS Ansjetà ≥ 8 jew HADS Depressjoni ≥ 8 fil-linja bażi). ^e Statistika sinifikanti vs plaċebo b'$p < 0.001$.						

Kolite ulċerattiva

L-effikaċja u s-sigurtà ta' upadacitinib kienu evalwati fi tliet studji kliniċi ta' Fazi 3, multiċentriċi, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo: żewġ studji ta' induzzjoni replikati, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) u UC-2 (U-ACCOMPLISH), u studju ta' manteniment UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance). Barra minn hekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' upadacitinib ġew iavalutati fi studju ta' estensjoni fit-tul, UC-4 (U-ACTIVATE).

L-attività tal-marda kienet ibbażata fuq il-puntegġ Mayo adattat (aMS - *adapted Mayo score*, sistema tal-puntegġ Mayo, minbarra Evalwazzjoni Globali tat-Tabib), li kienet tvarja minn 0 sa 9 u għandha tliet sottopuntegġi li kull wiehed ingħata punteġġ minn 0 (normali) sa 3 (l-aktar severa): sottopuntegġ tal-frekwenza fl-ippurgar (SFS, *stool frequency subscore*), sottopuntegġ tal-ħruġ ta' demm fir-rektum (RBS, *rectal bleeding subscore*) u sottopuntegġ tal-endoskopija (ES, *endoscopy subscore*) rivedut b'mod ċentrali.

Studji ta' induzzjoni (UC-1 u UC-2)

F'UC-1 u UC-2, 988 pazjent (473 u 515-il pazjent, rispettivament) intgħazlu b' mod każwali għal upadacitinib 45 mg darba kuljum jew placebo għal 8 ġimgħat bi proporzjon ta' allokazżjoni tat-trattament ta' 2:1 u kienu inklużi fl-analiżi tal-effikaċja. Il-pazjenti kollha rreġistrati kellhom kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa definita bħala aMS ta' 5 sa 9 b'ES ta' 2 jew 3 u wrew li kellhom trattament fil-passat li ma rnexxiex, inklużi rispons mhux adegwat, telf ta' rispons, jew intolleranza għal trattament konvenzjonali u/jew bijoloġiku preċedenti. Trattament fil-passat li ma rnexxiex għal mill-inqas terapija bijoloġika wahda (falliment bijoloġiku preċedenti) deher f'52% (246/473) u 51% (262/515) tal-pazjenti, rispettivament. Trattament fil-passat li ma rnexxiex għal terapija konvenzjonali iżda l-ebda bijoloġika (mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti) deher f'48% (227/473) u 49% (253/515) tal-pazjenti, rispettivament.

Fil-linja bażi f'UC-1 u UC-2, 39% u 37% tal-pazjenti rċewew il-kortikosteroidi, 1.1% u 0.6% tal-pazjenti rċewew methotrexate u 68% u 69% tal-pazjenti rċewew aminosalicylates. L-użu fl-istess hin ta' thiopurine ma kienx permess matul l-istudji. L-attività tal-mard fil-pazjenti kienet moderata (aMS ≥ 5 , ≤ 7) f'61% u f'60% tal-pazjenti u severa (aMS > 7) f'39% u f'40% tal-pazjenti.

Il-punt aħhari primarju kien ir-remissjoni klinika skont aMS f'ġimgħa 8. Tabella 15 turi l-punt aħhari primarju u l-punti aħharin sekondarji ewlenin inkluż ir-rispons kliniku, il-fejqan tal-mukuża, il-fejqan istoloġiku-endoskopiku tal-mukuża u l-fejqan tal-mukuża fil-fond.

Tabella 15 Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-punti aħharin għall-effikaċja primarji u sekondarji ewlenin f'ġimgħa 8 fl-istudji ta' induzzjoni UC-1 u UC-2.

Punt aħhari	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Differenza fit- Trattament (CI ta' 95%)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Differenza fit- Trattament (CI ta' 95%)
Remissjoni klinika^a	4.8%	26.1%	21.6%* (15.8, 27.4)	4.1%	33.5%	29.0%* (23.2, 34.7)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	0.4%	17.9%	17.5%	2.4%	29.6%	27.1%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	9.2%	35.2%	26.0%	5.9%	37.5%	31.6%
Rispons kliniku^b	27.3%	72.6%	46.3%* (38.4, 54.2)	25.4%	74.5%	49.4%* (41.7, 57.1)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	12.8%	64.4%	51.6%	19.3%	69.4%	50.1%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	42.1%	81.8%	39.7%	31.8%	79.8%	48.0%
Fejqan tal-mukuża^c	7.4%	36.3%	29.3%* (22.6, 35.9)	8.3%	44.0%	35.1%* (28.6, 41.6)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	1.7%	27.0%	25.3%	4.8%	37.1%	32.3%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	13.2%	46.8%	33.6%	12.0%	51.2%	39.2%
Fejqan istoloġiku-endoskopiku tal-mukuża^d	6.6%	30.1%	23.7%* (17.5, 30.0)	5.9%	36.7%	30.1%* (24.1, 36.2)

	UC-1 (U-ACHIEVE)			UC-2 (U-ACCOMPLISH)		
Punt ahhari	PBO N=154	UPA 45 mg N=319	Differenza fit- Trattament (CI ta' 95%)	PBO N=174	UPA 45 mg N=341	Differenza fit- Trattament (CI ta' 95%)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	1.4%	22.7%	21.3%	4.6%	30.7%	26.1%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	11.8%	38.2%	26.4%	7.2%	42.9%	35.7%
Fejqsan tal-mukuża fil- fond^e	1.3%	10.7%	9.7%* (5.7, 13.7)	1.7%	13.5%	11.3%* (7.2, 15.3)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	0	6.5%	6.5%	1.1%	9.2%	8.1%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	2.6%	15.4%	12.8%	2.4%	17.9%	15.5%
Taqsiriet: PBO = plaċebo; UPA= upadacitinib; aMS = Punteġġ Mayo adattat, ibbażat fuq is-sistema tal-Punteġġ Mayo (minbarra Evalwazzjoni Globali tat-Tabib), li kienet tvarja minn 0 sa 9 u għandha tliet sottopunteġġi li kull wieħed ingħata punteġġ minn 0 (normali) sa 3 (l-aktar severa): sottopunteġġ tal-frekwenza fl-ippurgar (SFS, <i>stool frequency subscore</i>), sottopunteġġ tal-ħruġ ta' demm fir-rektum (RBS, <i>rectal bleeding subscore</i>) u sottopunteġġ tal-endoskopija (ES, <i>endoscopy subscore</i>) rivedut b'mod ċentrali. ⁺In-numru ta' pazjenti b'"Falliment bijoloġiku preċedenti" f'UC-1 u UC-2 huwa 78 u 89 fil-grupp tal-plaċebo, u 168 u 173 fil-grupp ta' upadacitinib 45 mg, rispettivament; in-numru ta' pazjenti "Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti" f'UC-1 u UC-2 huwa 76 u 85 fil-grupp tal-plaċebo, u 151 u 168 fil-grupp ta' upadacitinib 45 mg, rispettivament. [*]p < 0.001, differenza fit-trattament aġġustata (CI ta' 95%) ^aSkont aMS: SFS ≤ 1 u mhux aktar mil-linja bażi, RBS = 0, ES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà ^bSkont aMS: tnaqqis ta' ≥ 2 punti u ≥ 30% mil-linja bażi u tnaqqis fl-RBS ta' ≥ 1 mil-linja bażi jew RBS assolut ≤ 1. ^cES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà ^dES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà u punteġġ ta' Geboes ta' ≤ 3.1 (li jindikaw infiltrazzjoni tan-newtrofili f' < 5% tal-kripti, l-ebda qerda tal-kripti, u l-ebda erożjonijiet, ulċerazzjonijiet, jew tessut tal-granulazzjoni.) ^eES = 0, punteġġ ta' Geboes ta' < 2 (li jindikaw l-ebda newtrofili fil-kripti jew lamina propria u l-ebda żieda fl-eosinofili, l-ebda qerda tal-kripti, u l-ebda erożjonijiet, ulċerazzjonijiet, jew tessut tal-granulazzjoni)						

Attività tal-marda u sintomi

Il-punteġġ Mayo parzjalment adattat (paMS - *partial adapted Mayo score*) huwa magħmul minn SFS u RBS. Ir-rispons sintomatiku skont paMS huwa definit bħala tnaqqis ta' ≥ 1 punt u ≥ 30% mil-linja bażi u tnaqqis fl-RBS ta' ≥ 1 jew RBS assolut ta' ≤ 1. Titjib statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo skont paMS kien osservat sa minn ġimgħa 2 (UC-1: 60.1% vs 27.3% u UC-2: 63.3% vs 25.9%).

Induzzjoni estiża

Total ta' 125 pazjent f'UC-1 u UC-2 li ma kisbux rispons kliniku wara 8 ġimgħat ta' trattament b'upadacitinib 45 mg darba kuljum dahl fuq perjodu ta' induzzjoni estiża open-label ta' 8 ġimgħat. Wara trattament ta' 8 ġimgħat addizzjonali (total ta' 16-il ġimgħa) ta' upadacitinib 45 mg darba kuljum, 48.3% tal-pazjenti kisbu rispons kliniku skont aMS. Fost il-pazjenti li rrispondew għat-trattament ta' 16-il ġimgħa b'upadacitinib 45 mg darba kuljum, 35.7% u 66.7% tal-pazjenti żammew rispons kliniku skont aMS u 19.0% u 33.3% tal-pazjenti kisbu remissjoni klinika skont aMS f'ġimgħa 52 bi trattament ta' manteniment b'upadacitinib 15 mg u 30 mg darba kuljum, rispettivament.

Studju ta' manteniment (UC-3)

L-analizi tal-effikaċja għal UC-3 kienet evalwata f'451 pazjent li kisbu rispons kliniku skont aMS bi trattament tal-induzzjoni ta' upadacitinib 45 mg darba kuljum għal 8 ġimgħat. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu upadacitinib 15 mg, 30 mg jew placebo darba kuljum għal sa 52 ġimgħa.

Il-punt ahħari primarju kien ir-remissjoni klinika skont aMS f'ġimgħa 52. Tabella 16 turi l-punti ahħarin sekondarji ewlenin inkluż il-manteniment tar-remissjoni klinika, ir-remissjoni klinika hielsa mill-kortikosterojdi, il-fejqa tal-mukuża, il-fejqa istoloġiku-endoskopiku tal-mukuża u l-fejqa tal-mukuża fil-fond.

Tabella 16 Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-punti ahħarin għall-effikaċja primarji u sekondarji ewlenin f'ġimgħa 52 fl-istudju ta' manteniment UC-3.

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Differenza fit-trattament 15 mg vs. PBO (CI ta' 95%)	Differenza fit-trattament 30 mg vs. PBO (CI ta' 95%)
Remissjoni klinika^a	12.1%	42.3%	51.7%	30.7%* (21.7, 39.8)	39.0%* (29.7, 48.2)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	7.5%	40.5%	49.1%	33.0%	41.6%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	17.6%	43.9%	54.0%	26.3%	36.3%
Manteniment tar-remissjoni klinika^b	N = 54 22.2%	N = 47 59.2%	N = 58 69.7%	37.4%* (20.3, 54.6)	47.0%* (30.7, 63.3)
Falliment bijoloġiku preċedenti	N = 22 13.6%	N = 17 76.5%	N = 20 73.0%	62.8%	59.4%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti	N = 32 28.1%	N = 30 49.4%	N = 38 68.0%	21.3%	39.9%
Remissjoni klinika hielsa mill-kortikosterojdi^c	N = 54 22.2%	N = 47 57.1%	N = 58 68.0%	35.4%* (18.2, 52.7)	45.1%* (28.7, 61.6)
Falliment bijoloġiku preċedenti	N = 22 13.6%	N = 17 70.6%	N = 20 73.0%	57.0%	59.4%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti	N = 32 28.1%	N = 30 49.4%	N = 38 65.4%	21.3%	37.2%
Fejqa tal-mukuża^d	14.5%	48.7%	61.6%	34.4%* (25.1, 43.7)	46.3%* (36.7, 55.8)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	7.8%	43.3%	56.1%	35.5%	48.3%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	22.5%	53.6%	66.6%	31.1%	44.1%
Fejqa istoloġiku- endoskopiku tal-mukuża^e	11.9%	35.0%	49.8%	23.8%* (14.8, 32.8)	37.3%* (27.8, 46.8)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	5.2%	32.9%	47.6%	27.7%	42.4%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	20.0%	36.9%	51.8%	16.9%	31.8%

	PBO N=149	UPA 15 mg N=148	UPA 30 mg N=154	Differenza fit-trattament 15 mg vs. PBO (CI ta' 95%)	Differenza fit-trattament 30 mg vs. PBO (CI ta' 95%)
Fejqan tal-mukuża fil-fond^f	4.7%	17.6%	19.0%	13.0%* (6.0, 20.0)	13.6%* (6.6, 20.6)
Falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	2.5%	17.2%	16.1%	14.7%	13.6%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti ⁺	7.5%	18.0%	21.6%	10.6%	14.2%

Taqsiriet: PBO = placebo; UPA= upadacitinib; aMS = Punteġġ Mayo adattat, ibbażat fuq is-sistema tal-Punteġġ Mayo (minbarra Evalwazzjoni Globali tat-Tabib), li kienet tvarja minn 0 sa 9 u għandha tliet sottopunteġġi li kull wiehied ingħata punteġġ minn 0 (normali) sa 3 (l-aktar severa): sottopunteġġ tal-frekwenza fl-ippurgar (SFS, *stool frequency subscore*), sottopunteġġ tal-ħruġ ta' demm fir-rektum (RBS, *rectal bleeding subscore*) u sottopunteġġ tal-endoskopija (ES, *endoscopy subscore*) rivedut b'mod ċentrali.

⁺In-numru ta' pazjenti b'"Falliment bijoloġiku preċedenti" huwa 81, 71, u 73 fil-grupp tal-placebo, fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg, fil-grupp ta' upadacitinib 30 mg, rispettivament. In-numru ta' pazjenti li "Ma kellhomx falliment bijoloġiku preċedenti" huwa 68, 77, u 81 fil-grupp tal-placebo, fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg, u fil-grupp ta' upadacitinib 30 mg, rispettivament.

* $p < 0.001$, differenza fit-trattament aġġustata (CI ta' 95%)

^a Skont aMS: SFS ≤ 1 u mhux aktar mil-linja bazi, RBS = 0, ES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà

^b Remissjoni klinika skont aMS f'Ġimgha 52 fost pazjenti li kisbu remissjoni klinika fit-tmiem tat-trattament tal-induzzjoni.

^c Remissjoni klinika skont aMS f'Ġimgha 52 u ħielsa mill-kortikosteroidi għal ≥ 90 jum immedjatament qabel Ġimgha 52 fost pazjenti li kisbu remissjoni klinika fit-tmiem tat-trattament tal-induzzjoni.

^d ES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà

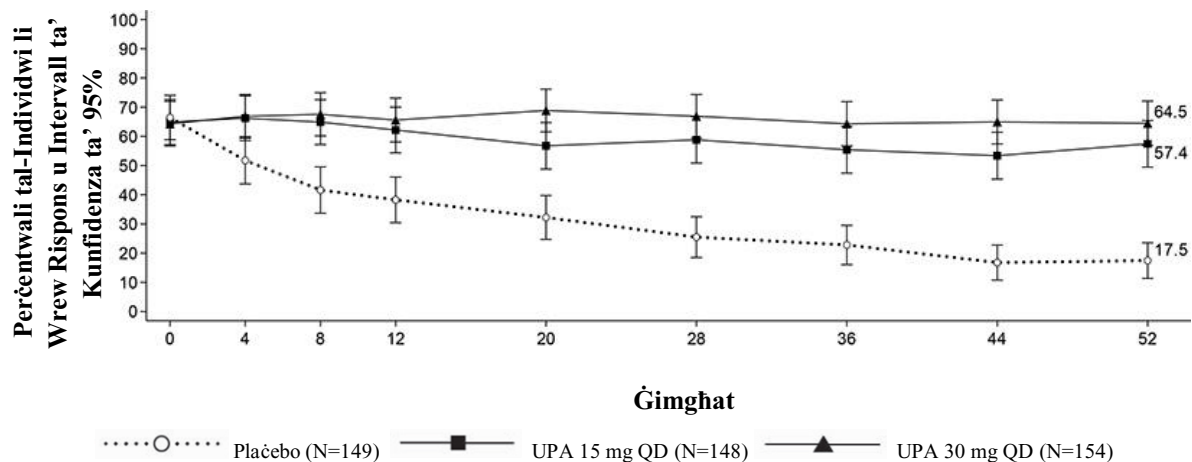
^e ES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà u punteġġ ta' Geboes ta' ≤ 3.1 (li jindikaw infiltrazzjoni tan-newtrofili f' $< 5\%$ tal-kripti, l-ebda qerda tal-kripti u l-ebda erożjonijiet, ulċerazzjonijiet jew tessut tal-granulazzjoni).

^f ES = 0, punteġġ ta' Geboes ta' < 2 (li jindikaw l-ebda newtrofili fil-kripti jew lamina propria u l-ebda żieda fl-eosinofili, l-ebda qerda tal-kripti, u l-ebda erożjonijiet, ulċerazzjonijiet jew tessut tal-granulazzjoni).

Sintomi tal-marda

Ir-remissjoni sintomatika skont il-paMS, definita bħala SFS ta' ≤ 1 u RBS = 0, inkisbet maż-żmien sa ġimgha 52 f'aktar pazjenti ttrattati kemm b'upadacitinib 15 mg u 30 mg darba kuljum meta mqabbla mal-placebo (Figura 2).

Figura 2 Proporzjon ta' pazjenti b'remissjoni sintomatika skont il-punteġġ Mayo parzjali adattat maż-żmien fl-istudju ta' manteniment UC-3



Evalwazzjoni endoskopika

Ir-remissjoni endoskopika (normalizzazzjoni tad-dehra endoskopika tal-mukuża) kienet definita bhala ES ta' 0. F'ġimgha 8, proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 45 mg darba kuljum meta mqabbel mal-plaċebo kisbu remissjoni endoskopika (UC-1: 13.7% vs. 1.3%, UC-2: 18.2% vs. 1.7%). F'UC-3, proporzjon ta' pazjenti sinifikament akbar li ġew ittrattati b'upadacitinib 15 mg u 30 mg darba kuljum meta mqabbla mal-plaċebo kisbu remissjoni endoskopika f'ġimgha 52 (24.2% u 25.9% vs. 5.6%). Il-manteniment tal-fejqan tal-mukuża f'ġimgha 52 (ES ta' ≤ 1 minghajr frijabbiltà) deher fi proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg u 30 mg darba kuljum meta mqabbel mal-plaċebo (61.6% u 69.5% vs. 19.2%) fost pazjenti li kisbu fejqan tal-mukuża fit-tmiem l-induzzjoni.

Kwalità tal-ħajja

Il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib urew titjib sinifikament akbar u klinikament sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa mkejla mill-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar Mard Infjammatorju tal-Musrana (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) meta mqabbel mal-plaċebo. Ġie osservat titjib fil-punteġġi tal-4 dominji kollha: sintomi sistemici (inkluż għeja), funzjoni soċjali, funzjoni emozzjonali u sintomi tal-musrana (inkluż uġiġh addominali u urġenza tal-imsaren). Il-bidliet fil-punteġġ IBDQ totali f'ġimgha 8 mil-linja bażi b'upadacitinib 45 mg darba kuljum meta mqabbel mal-plaċebo kienu ta' 55.3 u 21.7 f'UC-1 u 52.2 u 21.1 f'UC-2, rispettivament. Il-bidliet fil-punteġġ IBDQ totali f'ġimgha 52 mil-linja bażi kienu 49.2, 58.9 u 17.9 f'pazjenti ttrattati f'upadacitinib 15 mg, 30 mg darba kuljum u plaċebo, rispettivament.

Studju ta' estensjoni fit-tul (UC-4)

Pazjenti li kisbu remissjoni klinika f'UC-3 għal kull aMS wara sena kienu eliġibbli biex ikomplu bl-istess doża fl-istudju ta' estensjoni (UC-4). Meta daħlu f'UC-4, kien hemm 96 u 146 pazjent f'remissjoni klinika u 49 u 82 pazjent f'remissjoni endoskopika b'upadacitinib 15 mg u 30 mg, rispettivament. Din il-popolazzjoni tikkoinċidi parzjalment, iżda mhux kompletament, mal-popolazzjoni ppreżentata fit-tabella ta' hawn fuq li tippreżenta proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw punti aħħarin fil-ġimgha 52 fl-istudju ta' manteniment UC-3. Fost pazjenti li kisbu remissjoni f'UC-3 għal kull aMS wara sena u kellhom disponibbli data ta' 96 ġimgha, 55/70 (78.6%) u 75/89 (84.3%) żammew remissjoni klinika u 22/34

(64.7%) u 40/54 (74.1%) żammew remissjoni endoskopika wara 96 ġimgha ta' trattament addizzjonali b'upadacitinib 15 mg u 30 mg, rispettivament.

F'pazjenti li daħlu fl-istudju ta' estensjoni wara t-tlestija ta' UC-3 (sena) u kellhom disponibbli data ta' 96 ġimgha, titjib fil-punteġġi totali tal-IBDQ u fil-punteġġi tad-dominju tal-IBDQ iżammew matul il-ġimgha 96 ta' UC-4.

Il-profil tas-sigurtà ta' upadacitinib bi trattament fit-tul kien konsistenti ma' dak fil-perjodu kkontrollat bil-plaċebo.

Il-marda ta' Crohn

L-effikaċja u s-sigurtà ta' upadacitinib kienu evalwati fi tliet studji ta' Fażi 3, ikkontrollati bil-plaċebo, double-blind, multiċentriċi: żewġ studji ta' induzzjoni, CD-1 (U-EXCEED) u CD-2 (U-EXCEL), segwiti minn trattament ta' manteniment ta' 52 ġimgha u studju ta' estensjoni fit-tul, CD-3 (U-ENDURE). Il-punti aħharin ko-primarji kienu remissjoni klinika u rispons endoskopiku f'ġimgha 12 għal CD-1 u CD-2, u f'ġimgha 52 għal CD-3.

Il-pazjenti rreġistrati kellhom 18 sa 75 sena b'marda ta' Crohn (CD, *Crohn's disease*) attiva minn moderata sa severa definita bħala frewkenza medja ta' ppurgar artab ħafna jew likwidu ta' kuljum (SF) ta' ≥ 4 u/jew punteġġ medju ta' wġiġħ addominali ta' kuljum (APS, *abdominal pain score*) ta' ≥ 2 , u Punteġġ Endoskopiku Semplici rivedut b'mod ċentrali għal CD (SES-CD, *Simple Endoscopic Score for CD*) ta' ≥ 6 , jew ≥ 4 għal mard tal-ilju iżolat, ħlief il-komponent tad-tidjiq. Pazjenti b'tidjiq tal-musrana sintomatiku kienu esklużi mill-istudji CD.

Studji ta' induzzjoni (CD-1 u CD-2)

F'CD-1 u CD-2, 1,021 pazjent (495 u 526 pazjent, rispettivament) intgħażlu b'mod każwali għal upadacitinib 45 mg darba kuljum jew plaċebo għal 12-il ġimgha bi proporzjon ta' allokazżjoni tat-trattament ta' 2:1.

F'CD-1, il-pazjenti kollha kellhom rispons inadegwat jew ma kinux tolleranti għat-trattament b'terapija bijoloġika waħda jew aktar (falliment bijoloġiku preċedenti). Minn dawn il-pazjenti, 61% (301/495) kellhom rispons inadegwat jew ma kinux tolleranti għal żewġ terapiji bijoloġiċi jew aktar.

F'CD-2, 45% (239/526) pazjenti kellhom rispons inadegwat jew ma kinux tolleranti għat-trattament b'terapija bijoloġika waħda jew aktar (falliment bijoloġiku preċedenti), u 55% (287/526) kellhom rispons inadegwat jew ma kinux tolleranti għat-trattament b'terapiji konvenzjonali iżda mhux għat-terapija bijoloġika (mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti).

Fil-linja bażi f'CD-1 u CD-2, 34% u 36% tal-pazjenti rċevew il-kortikosteroidi, 7% u 3% tal-pazjenti rċevew l-immunomodulatori, u 15% u 25% tal-pazjenti rċevew aminosalicylates.

Fiz-żewġ studji, il-pazjenti li rċevew il-kortikosteroidi fil-linja bażi bdew kors ta' tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi li beda f'ġimgha 4.

Iż-żewġ studji inkludew perjodu ta' trattament estiż ta' 12-il ġimgha b'upadacitinib 30 mg darba kuljum għal pazjenti li rċevew upadacitinib 45 mg darba kuljum u ma kisbux rispons kliniku skont SF/APS (tnaqqis ta' $\geq 30\%$ f'SF medja artab ħafna jew likwidu ta' kuljum u/jew tnaqqis ta' $\geq 30\%$ f'APS medju ta' kuljum u mhux aktar mil-linja bażi) f'ġimgha 12.

Attività u sintomi tal-marda klinika

F'CD-1 u CD-2, proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 45 mg kisbu l-punt aħhari ko-primarju ta' remissjoni klinika f'gimgha 12 meta mqabbel ma' placebo (Tabella 17). Il-bidu tal-effikaċja sehh f'qasir żmien u nkiseb sa minn gimgha 2 (Tabella 17).

Fiż-żewġ studji, il-pazjenti li kienu qed jirċievu upadacitinib 45 mg esperjenzaw titjib akbar b'mod sinifikanti mil-linja bażi fl-gheja, kif imkejjel mill-punteġġ FACIT-F f'gimgha 12 meta mqabbel mal-placebo.

Evalwazzjoni endoskopika

F'CD-1 u CD-2, proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 45 mg kisbu l-punt aħhari ko-primarju ta' rispons endoskopiku f'gimgha 12 meta mqabbel ma' placebo (Tabella 17). F'CD-1 u CD-2, proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 45 mg (14% u 19%, rispettivament) meta mqabbel ma' placebo (0% u 5%, rispettivament) kisbu SES-CD 0-2.

Tabella 17 Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-punti aħharin tal-effikaċja primarji u addizzjonali fl-istudji ta' induzzjoni CD-1 u CD-2

Studju	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
Grupp ta' Trattament	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Differenza fit- Trattamen t (CI ta' 95%)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Differenza fit- Trattamen t (CI ta' 95%)
Punti Aħharin Ko-primarji f'Gimgha 12						
Remissjoni klinika^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Falliment bijoloġiku preċedenti				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
Rispons endoskopiku^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Falliment bijoloġiku preċedenti				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
Punti Aħharin Addizzjonali f'Gimgha 12						
Remissjoni klinika skont CDAI^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Rispons kliniku (CR- 100)^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Remissjoni klinika mingħajr kortikosterojdi^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
Remissjoni endoskopika^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*

Fejqa tal-mukuża^g	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21) ^{***}	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25) ^{***}
Punti Ahharin ta' Bidu Bikri						
Remissjoni klinika f'Ġimgha 4^a	9%	32%	23% (17, 30) [*]	15%	36%	21% (14, 28) [*]
CR-100 f'Ġimgha 2^d	12%	33%	21% (14, 28) [*]	20%	32%	12% (4, 19) ^{**}

Taqsis: PBO = placebo, UPA = upadacitinib
^{*} p < 0.001, differenza fit-trattament aġġustata (CI ta' 95%)
^{**} p < 0.01, differenza fit-trattament aġġustata (CI ta' 95%)
^{***} p nominali < 0.001 tqabbil ta' UPA vs PBO, differenza fit-trattament aġġustata (CI ta' 95%)
^a SF medja ta' kuljum ≤ 2.8 u APS medju ta' kuljum ta' ≤ 1.0 u mhux aktar mil-linja bażi
^b Tnaqqis f'SES-CD > 50% mil-linja bażi tal-istudju tal-induzzjoni (jew għal pazjenti b'SES-CD ta' 4 fil-linja bażi tal-istudju tal-induzzjoni, mill-inqas tnaqqis ta' 2 punti mil-linja bażi tal-istudju tal-induzzjoni)
^c CDAI < 150
^d Tnaqqis ta' mill-inqas 100 punt fis-CDAI mil-linja bażi
^e Twaqqif tal-isterojdi u kisba tar-remissjoni klinika fost pazjenti fuq l-isterojdi fil-linja bażi
^f SES-CD ≤ 4 u mill-inqas tnaqqis ta' 2 punti kontra l-linja bażi u l-ebda sottopunteġġ > 1 f'xi varjabbli individwali
^g Sottopunteġġ ta' superfice bl-ulċeri SES-CD ta' 0 f'pazjenti b'sottopunteġġ ta' superfice bl-ulċeri SES-CD ta' ≥ 1 fil-linja bażi

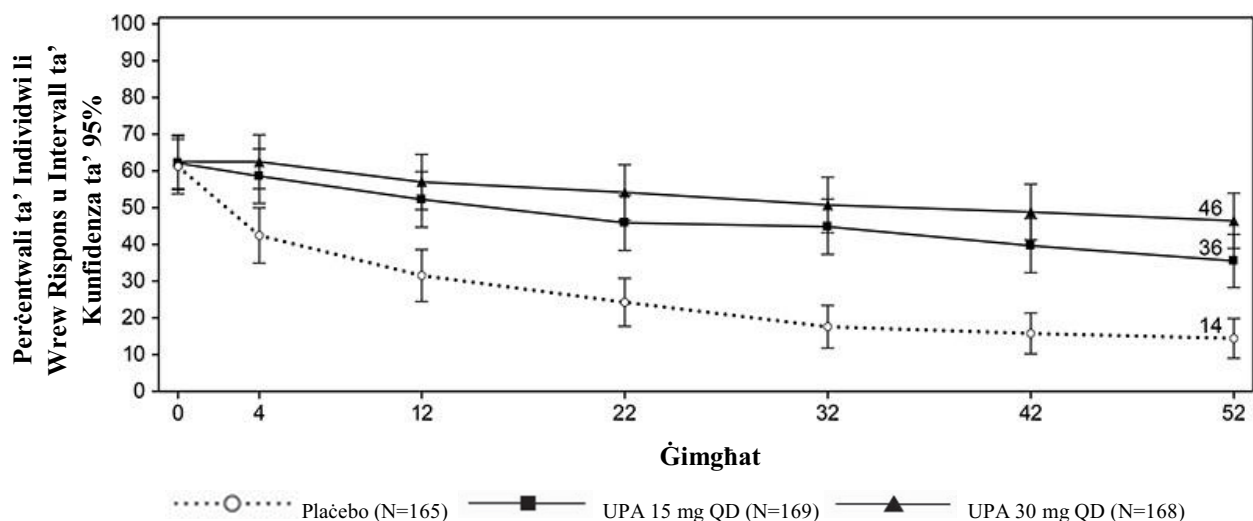
Studju ta' manteniment (CD-3)

L-analiżi tal-effikaċja għal CD-3 evalwat 502 pazjenti li kisbu rispons kliniku skont SF/APS bit-trattament tal-induzzjoni b'upadacitinib 45 mg darba kuljum għal 12-il ġimgha. Il-pazjenti reġġu ntgħazlu b'mod każwali biex jirċievu kors ta' manteniment ta' upadacitinib 15 mg jew 30 mg darba kuljum jew placebo għal 52 ġimgha.

Attività u sintomi tal-marda klinika

Proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg u 30 mg kisbu l-punt aħhari ko-primarju ta' remissjoni klinika f'ġimgha 52 meta mqabbel ma' placebo (Figura 3, Tabella 18).

Figura 3 Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni klinika fl-istudju ta' manteniment CD-3



Il-pazjenti li kienu qed jirċievu upadacitinib 30 mg esperjenzaw titjib akbar b'mod sinifikanti mil-linja bażi fl-għeja, kif imkejjel mill-punteġġ FACIT-F f'gimha 52 meta mqabbel mal-plaċebo.

Tabella 18 Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-punti ahharin tal-effikaċja primarji u addizzjonali f'gimha 52 fl-istudju ta' induzzjoni CD-3

Grupp ta' Trattament	PBO ⁺ N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Differenza fit- Trattament 15 mg vs PBO (CI ta' 95%)	Differenza fit- Trattament 30 mg vs PBO (CI ta' 95%)
Punti Ahharin Primarji					
Remissjoni klinika^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Falliment bijoloġiku preċedenti	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
Rispons endoskopiku^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Falliment bijoloġiku preċedenti	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
Punti Ahharin Addizzjonali					
Remissjoni klinika skont CDAI^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Rispons kliniku (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Manteniment tar-remissjoni klinika^{a,f}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Remissjoni endoskopika^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Fejqaq tal-mukuża^h	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Remissjoni b'saħħitha^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Taqsis: PBO = plaċebo, UPA = upadacitinib

⁺ Il-grupp ta' plaċebo kien jikkonsisti f'pazjenti li kisbu rispons kliniku skont SF/APS b'upadacitinib 45 mg fit-tmiem tal-istudju ta' induzzjoni u ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu plaċebo fil-bidu tat-terapija ta' manteniment

* p < 0.001, differenza fit-trattament aġġustata (CI ta' 95%)

** p < 0.01, differenza fit-trattament aġġustata (CI ta' 95%)

*** p nominali < 0.001 tqabbil ta' UPA vs PBO, differenza fit-trattament aġġustata (CI ta' 95%)

^a SF medja ta' kuljum ≤ 2.8 u APS medju ta' kuljum ≤ 1.0 u mhux aktar mil-linja bażi

^b Tnaqqis f'SES-CD > 50% mil-linja bażi tal-istudju tal-induzzjoni (jew għal pazjenti b'SES-CD ta' 4 fil-linja bażi tal-istudju tal-induzzjoni, mill-inqas tnaqqis ta' 2 punti mil-linja bażi tal-istudju tal-induzzjoni)

^c CDAI < 150

^d Tnaqqis ta' ≥ 100 punt fis-CDAI mil-linja baži

^e Mingħajr kortikosteroidi għal 90 jum qabel ġimgħa 52 u kisba ta' remissjoni klinika. Fost is-subsett ta' pazjenti li kienu qed jiehdu l-kortikosteroidi fil-linja baži tal-induzzjoni, 38% (N=63) fil-grupp ta' upadacitinib 15 mg, 38% (N=63) fil-grupp ta' upadacitinib 30 mg, u 5% (N=61) fil-grupp tal-placebo kienu ħielsa mill-kortikosteroidi għal 90 jum qabel ġimgħa 52 u f' remissjoni klinika

^f Definita bħala kisba ta' remissjoni klinika f' Ġimgħa 52 f' pazjenti li kisbu remissjoni klinika meta daħlu fl-istudju ta' manteniment

^g SES-CD ≤ 4 u mill-inqas tnaqqis ta' 2 punti kontra l-linja baži u l-ebda sottopuntegġ >1 f' xi varjabbli individwali

^h Sottopuntegġ ta' superfice bl-ulceri SES-CD ta' 0 f' pazjenti b' sottopuntegġ ta' superfice bl-ulceri SES-CD ta' ≥ 1 fil-linja baži

ⁱ Remissjoni klinika u remissjoni endoskopika

Pazjenti li ma kellhomx rispons kliniku skont SF/APS bit-trattament ta' induzzjoni b' upadacitinib f' ġimgħa 12 f' CD-1 u CD-2 (122 pazjent) irċewew upadacitinib 30 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa addizzjonali. Minn dawn il-pazjenti, 53% kisbu rispons kliniku f' ġimgħa 24. Mill-pazjenti li rrispondew għall-perjodu ta' trattament estiż u komplew jirċievu trattament ta' manteniment b' upadacitinib 30 mg, 25% kisbu remissjoni klinika u 22% kisbu rispons endoskopiku f' ġimgħa 52.

Evalwazzjoni endoskopika

F'CD-3, proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti ttrattati b' upadacitinib 15 mg u 30 mg kisbu l-punt aħħari ko-primarju ta' rispons endoskopiku f' ġimgħa 52 meta mqabbel ma' placebo (Tabella 18). Minbarra l-punti aħħarin endoskopici deskritti fit-Tabella 18, kien hemm proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b' upadacitinib 15 mg u 30 mg (11% u 21%, rispettivament) meta mqabbel mal-placebo (3%) li kisbu SES-CD 0-2 f' ġimgħa 52. Ir-remissjoni endoskopika mingħajr il-kortikosteroidi fost pazjenti li kienu qed jiehdu l-isteroidi fil-linja baži nkisbet fi proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b' upadacitinib 15 mg u 30 mg (17% u 25%, rispettivament) meta mqabbel mal-placebo (3%) f' ġimgħa 52.

Rizoluzzjoni ta' manifestazzjonijiet lil hinn mill-intestini

Ir-rizoluzzjoni ta' manifestazzjonijiet lil hinn mill-intestini kienet osservata fi proporzjon akbar ta' pazjenti ttrattati b' upadacitinib 15 mg (25%) u proporzjon ta' pazjenti akbar b' mod sinifikanti ttrattati b' upadacitinib 30 mg (36%) meta mqabbel mal-placebo (15%) f' ġimgħa 52.

Trattament ta' salvatagġ

F'CD-3, il-pazjenti li wrew rispons mhux adegwat jew li tilfu r-rispons matul il-manteniment kienu eligibbli biex jirċievu trattament ta' salvatagġ b' upadacitinib 30 mg. Mill-pazjenti li ntgħazlu b' mod każwali għall-grupp ta' upadacitinib 15 mg u rċewew trattament ta' salvatagġ b' upadacitinib 30 mg għal mill-inqas 12-il ġimgħa, 84% (76/90) kisbu rispons kliniku skont SF/APS u 48% (43/90) kisbu remissjoni klinika 12-il ġimgħa wara li bdew is-salvatagġ.

Riżultati tal-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa

Il-pazjenti ttrattati b' upadacitinib kisbu titjib akbar fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQOL, *health-related quality of life*) imkejla mill-puntegġ totali tal- Kwestjonarju dwar Mard Infjammatorju tal-Musrana (IBDQ) meta mqabbel mal-placebo. It-titjib deher fl-4 puntegġi tad-dominji kollha: sintomi sistemici (inkluż għeja) u sintomi tal-imsaren (inkluż ugiġħ addominali u urġenza tal-imsaren), kif ukoll funzjonament soċjali u emozzjonali. Il-bidliet mil-linja baži fil-puntegġ totali ta' IBDQ f' ġimgħa 12 b' upadacitinib 45 mg darba kuljum meta mqabbel mal-placebo kienu 46.0 u 21.6 f' CD-1 u 46.3 u 24.4 f' CD-2, rispettivament. Il-bidliet fil-puntegġ totali ta' IBDQ f' ġimgħa 52 mil-linja baži kienu 59.3, 64.5 u 46.4 fil-pazjenti ttrattati b' upadacitinib 15 mg, 30 mg darba kuljum u bil-placebo, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 542 adolexxent ta' bejn 12 u 17-il sena b' dermatite atopika moderata sa severa ntgħażlu b' mod każwali fit-tliet studji globali ta' Fazi 3, li 344 minnhom ġew evalwati għall-analiżi primarja. L- adolexxenti fl-analiżi primarja ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu jew 15 mg (N = 114) jew 30 mg (N = 114) ta' upadacitinib jew l-ekwivalenti fi placebo (N = 116), bħala monoterapija jew flimkien ma' kortikosteroidi topiċi. L-effikaċja kienet konsistenti bejn l- adolexxenti u l-adulti. Il-profil tas-sigurtà fl- adolexxenti kien ġeneralment simili għal dak fl-adulti, b' zidiet dipendenti fuq id-doża fir-rata ta' xi avvenimenti avversi, inklużi newtrogenija u herpes zoster. Fiż-żewġ dożi, ir-rata ta' newtrogenija żdiedet kemxejn fl- adolexxenti meta mqabbla mal-adulti. Fiż-żewġ dożi, ir-rata ta' herpes zoster kienet oghla fl- adulti meta mqabbla ma' dik fl- adolexxenti.

Tabella 19 Riżultati tal-effikaċja ta' upadacitinib għall- adolexxenti f'gimgha 16

Studju	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
Grupp ta' Trattament	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Numru ta' individwi adolexxenti magħżula b' mod każwali	40	42	42	36	33	35	40	39	37
% b'rispons (CI ta' 95%)									
vIGA-AD 0/1 ^{a,b}	8 (0.16)	38 (23.53)	69 (55.83)	3 (0.8)	42 (26.59)	62 (46.79)	8 (0.16)	31 (16.45)	65 (50.80)
EASI 75 ^a	8 (0.17)	71 (58.85)	83 (72.95)	14 (3.25)	67 (51.83)	74 (59.90)	30 (16.44)	56 (41.72)	76 (62.90)
NRS tal-Aghar Hakk ^c (titjib ta' ≥ 4 punti)	15 (4.27)	45 (30.60)	55 (40.70)	3 (0.8)	33 (16.50)	50 (33.67)	13 (2.24)	42 (26.58)	55 (38.72)
Taqsiriet: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo L-individwi b' medikazzjoni ta' salvataġġ jew b' data nieqsa tqiesu li ma kellhomx rispons. ^a Abbażi tan-numru ta' individwi magħżula b' mod każwali ^b Individwu b' rispons kien definit bħala pazjent b' vIGA-AD 0 jew 1 ("ikklerjat" jew "kważi kklerjat") bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fuq skala ordinali ta' 0-4. ^c Riżultati murija fis-sottogrupp ta' pazjenti eligibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b' NRS tal-Aghar Hakk ≥ 4 fil-linja bażi).									

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' RINVOQ f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f' artrite idjopatika kronika (inkluża artrite rewmatoidje, artrite psorjatika, *spondyloarthritis* u artrite idjopatika fil-minorenni), dermatite atopika, kolite ulċerattiva, u l-marda ta' Crohn (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-espożizzjonijiet ta' upadacitinib fil-plażma huma proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża terapewtika. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jinkisbu fi żmien 4 ijiem b' akkumulazzjoni minima wara għoti multipli darba kuljum.

Assorbiment

Wara l-ġhoti orali ta' formulazzjoni ta' upadacitinib li terhi l-medicina bil-mod, upadacitinib jiġi assorbit b' T_{max} medjan ta' 2 sa 4 sigħat. L-ġhoti ta' upadacitinib flimkien ma' ikla b'ammont għoli ta' xaham, ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjonijiet ta' upadacitinib (żidiet fl-AUC ta' 29% u fis- C_{max} ta' 39% sa 60%). Fil-provi kliniċi, upadacitinib ingħata mingħajr ma ngħata kas tal-ikel (ara sezzjoni 4.2). *In vitro*, upadacitinib hu substrat għat-trasportaturi tal-effluss P-gp u BCRP.

Distribuzzjoni

Upadacitinib hu marbut mal-proteini tal-plażma b'52%. Upadacitinib jitqassam b'mod simili bejn il-plażma u l-komponenti ċellulari tad-demm kif indikat mil-proporzjon tad-demm mal-plażma ta' 1.0.

Metabolizmu

Il-metabolizmu ta' upadacitinib hu medjat minn CYP3A4 b'kontribuzzjoni żgħira potenzjali minn CYP2D6. L-attività farmakoloġika ta' upadacitinib hi attribwita lill-molekula oriġinali. Fi studju radjutikkettat fuq il-bniedem, upadacitinib mhux mibdul ammonta għal 79% tar-radjuattività totali fil-plażma filwaqt li l-metaboliti ewlieni (il-prodott ta' mono-ossidazzjoni segwita minn glukuronidazzjoni) ammonta għal 13% tar-radjuattività totali fil-plażma. L-ebda metaboliti attivi ma ġew identifikati għal upadacitinib.

Eliminazzjoni

Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' soluzzjoni ta' [^{14}C]-upadacitinib li terhi l-medicina fil-pront, upadacitinib ġie eliminat prinċipalment bħala s-sustanza oriġinali mhux mibdula fl-awrina (24%) u fl-ippurgar (38%). Madwar 34% tad-doża ta' upadacitinib tneħħiet bħala metaboliti. Il-medja tal-*half-life* terminali tal-eliminazzjoni ta' upadacitinib varjat minn 9 sa 14-il siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

L-AUC ta' upadacitinib kienet 18%, 33%, u 44% oġġla f'individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 60 sa 89 mL/min/1.73 m²), moderat (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 30 sa 59 mL/min/1.73 m²), u sever (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 15 sa 29 mL/min/1.73 m²) rispettivament, mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Is- C_{max} ta' upadacitinib kien simili f'individwi b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi u b'funzjoni normali tal-kliewi. L-indeboliment renali ħafif jew moderat m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' upadacitinib (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh A) u moderat (Child-Pugh B) m'għandu l-ebda effett klinikament relevanti fuq l-espożizzjoni ta' upadacitinib. L-AUC ta' upadacitinib kien 28% u 24% oġġla f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat, rispettivament, mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Is- C_{max} ta' upadacitinib baqgħet mhux mibdula f'individwi b'indeboliment ħafif tal-fwied u 43% oġġla f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Upadacitinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' upadacitinib għadha ma ġietx evalwata f'pazjenti pedjatriċi b'artrite rewmatojde, artrite psorjatika, spondiloartrite assjali, kolite ulċerattiva, u l-marda ta' Crohn (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetika ta' upadacitinib u l-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss huma simili għall-adulti u l-adolexxenti ta' bejn 12 u 17-il sena b' dermatite atopika. Il-pożoloġija f'pazjenti adolesxenti li jiżnu bejn 30 kg u < 40 kg giet iddeterminata bl-użu tal-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetiċi tal-popolazzjoni. M'hemm l-ebda *data* dwar l-esponiment kliniku disponibbli f'adolexxenti li jiżnu < 40 kg.

Il-farmakokinetika ta' upadacitinib f'pazjenti pedjatriċi (< 12-il sena) b' dermatite atopika ma gietx stabbilita.

Fatturi intrinsiċi

Età, sess, piż tal-ġisem, razza u etniċità ma kellhomx effett klinikament sinifikanti fuq l-espożizzjoni ta' upadacitinib. Il-farmakokinetika ta' upadacitinib kienet konsistenti bejn il-pazjenti b'artrite rewmatojde, artrite psorjatika, spondiloartrite assjali, arterite taċ-ċelluli ġganti, dermatite atopika, kolite ulċerattiva, u l-marda ta' Crohn.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Upadacitinib, f'espożizzjonijiet (ibbażat fuq l-AUC) ta' madwar 4 u 10 darbiet id-doża klinika ta' 15 mg, 2 u 5 darbiet id-doża klinika ta' 30 mg, u 1.7 u 4 darbiet id-doża klinika ta' 45 mg f'firien Sprague-Dawley irġiel u nisa, rispettivament, ma kienx karċinoġeniku fi studji dwar ir-riskju ta' kanċer ta' sentejn f'firien Sprague-Dawley. Upadacitinib ma kienx karċinoġeniku fi studju dwar ir-riskju ta' kanċer ta' 26 ġimġha fi ġrieden transġeniċi CByB6F1-Tg(HRAS)²Jic.

Upadacitinib ma kienx mutaġeniku jew ġenotossiku, ibbażat fuq ir-riżultati ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* għal mutazzjonijiet tal-ġeni u aberrazzjonijiet tal-kromozomi.

Upadacitinib ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità f'firien nisa jew irġiel f'esponimenti sa madwar 17 u 34 darba d-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD) ta' 45 mg fl-irġiel u n-nisa, rispettivament, fuq bażi ta' AUC fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri. Iż-żidiet fl-assorbiment mill-ġdid tal-fetu relatati mad-doża b'telf wara l-impjantazzjoni f'dan l-istudju dwar il-fertilità fil-firien ġew attribwiti għall-effetti teratoġeniċi/fuq l-iżvilupp ta' upadacitinib. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi f'esponimenti ta' inqas mill-esponiment kliniku (fuq bażi ta' AUC). Telf wara l-impjantazzjoni ġie osservat f'esponimenti 9 darbiet l-esponiment kliniku fl-MRHD ta' 45 mg (fuq bażi ta' AUC).

Fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju/fetu fl-annimali, upadacitinib kien teratoġeniku kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek. Upadacitinib irriżulta f'żidiet fil-malformazzjonijiet skeletriċi fil-firien b'1.6, 0.8, u 0.6 darbiet l-esponiment kliniku (fuq bażi ta' AUC) fid-dożi ta' 15, 30, u 45 mg (MRHD), rispettivament. Fil-fniek giet osservata żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet kardjovaskulari b'15, 7.6, u 6 darbiet l-esponiment kliniku fid-dożi ta' 15, 30, 45 mg (fuq bażi ta' AUC), rispettivament.

Wara l-ġhoti ta' upadacitinib lil firien li kienu qed iredgħu, il-konċentrazzjonijiet ta' upadacitinib fil-ħalib maż-żmien ġeneralment kienu paralleli għal dawk fil-plażma, b'espożizzjoni madwar 30 darba aktar fil-ħalib meta mqabbla mal-plażma tal-omm. Madwar 97% tal-materjal relatat ma' upadacitinib fil-ħalib kien il-molekula oriġinali, upadacitinib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Hypromellose
Mannitol
Tartaric acid
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Poly(vinyl alcohol)
Macrogol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide iswed (E172) (qawwa ta' 15 mg biss)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172) (qawwa ta' 45 mg biss)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

RINVOQ 15 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

Pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod fil-folji: sentejn
Pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod fil-fliexken: 3 snin

RINVOQ 30 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

Pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod fil-folji: sentejn
Pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod fil-fliexken: 3 snin

RINVOQ 45 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-folja jew fil-fliexkun originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-fliexkun magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod

Polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene - folji tal-aluminju bil-kalendarju f'pakketti li fihom 28 jew 98 pillola li jerhu l-medicina bil-mod, jew pakketti multipli li fihom 84 (3 pakketti ta' 28) pillola li jerhu l-medicina bil-mod.

Fliexken tal-HDPE b'dessikant u b'ghatu tal-polypropylene f'kartuna li fihom 30 pillola li jerhu l-medicina bil-mod.

Daqs tal-pakkett: Fliexkun wiehed (30 pillola li jerhu l-medicina bil-mod) jew 3 fliexken (90 pillola li jerhu l-medicina bil-mod).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod

Polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene - folji tal-aluminju bil-kalendarju f'pakketti li fihom 28 jew 98 pillola li jerhu l-medicina bil-mod.

Fliexken tal-HDPE b'dessikant u b'ghatu tal-polypropylene f'kartuna li fihom 30 pillola li jerhu l-medicina bil-mod.

Daqs tal-pakkett: Fliexkun wiehed (30 pillola li jerhu l-medicina bil-mod) jew 3 fliexken (90 pillola li jerhu l-medicina bil-mod).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

RINVOQ 45 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod

Polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene - folji tal-aluminju bil-kalendarju f'pakketti li fihom 28 pillola li jerhu l-medicina bil-mod.

Fliexken tal-HDPE b'dessikant u b'ghatu tal-polypropylene f'kartuna li fihom 28 pillola li jerhu l-medicina bil-mod.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/001

EU/1/19/1404/002
EU/1/19/1404/003
EU/1/19/1404/004
EU/1/19/1404/005
EU/1/19/1404/006
EU/1/19/1404/007
EU/1/19/1404/008
EU/1/19/1404/009
EU/1/19/1404/010
EU/1/19/1404/011

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Dicembru 2019

Data tal-ahħar tiġdid: 19 Settembru 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

U

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
L-OLANDA

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' RINVOQ f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-mira ta' dan il-programm hija li jiżdied l-għarfien tal-HCPs u l-pazjenti dwar ir-riskji ta' infezzjonijiet serji u opportunisti li jinkludu t-TB, herpes zoster, malformazzjoni tal-fetu (riskju għat-tqala), MACE, VTE, u tumuri malinni u kif wiehed għandu jimmaniġġja dawn ir-riskji.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn RINVOQ jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti kollha li huma mistennija jippreskrivu, jiddistribwixxu jew jużaw RINVOQ ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

Il-pakkett edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Kard għall-pazjent

Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandu jkun fih l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Lingwaġġ introdutturju ġenerali li l-miżura tal-HCP fiha informazzjoni importanti biex tassisti d-diskussjoni mal-pazjenti meta jiġi preskritt upadacitinib. Il-fuljett jagħti informazzjoni wkoll dwar passi li jistgħu jittiehdu biex jitnaqqas ir-riskju tal-pazjent għal aspetti ewlenin tas-sigurtà ta' upadacitinib.
- Indikazzjoni u dikjarazzjonijiet tal-pożoloġija pprovduti biex jenfasizzaw f'min għandu jintuża upadacitinib
- L-użu f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar
Lingwaġġ li jenfasizza dwar ir-riskji f'dawn il-pazjenti u l-użu tad-doża ta' 15 mg
- Lingwaġġ għall-HCPs biex jinfurmaw lill-pazjenti bl-importanza tal-kard għall-pazjent
- *Riskju ta' infezzjonijiet serji u opportunisti, inkluż it-TB*
 - Lingwaġġ dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet matul it-trattament b'upadacitinib
 - Lingwaġġ dwar ir-riskju akbar ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar
 - Dettalji dwar kif wiehed inaqqas ir-riskju ta' infezzjoni permezz ta' miżuri kliniċi speċifiċi (liema parametri tal-laboratorju għandhom jintużaw biex jinbeda upadacitinib, ittestjar għat-tuberkulozi (TB), u li l-pazjenti għandhom jiġu mlaqqma skont il-linji gwida lokali, u l-interruzzjoni ta' upadacitinib jekk tiżviluppa infezzjoni)
 - Lingwaġġ dwar il-kontraindikazzjoni f'pazjenti b'TB attiva u dwar il-konsiderazzjoni ta' terapija kontra t-TB f'pazjenti b'TB mhux attiva
 - Lingwaġġ dwar il-htieġa li jiġu evitati vaċċini ħajja (jiġifieri Zostavax) qabel u wara t-trattament b'upadacitinib
 - Dettalji biex jiġu avżati l-pazjenti dwar sinjali/sintomi ta' infezzjoni li wiehed għandu jkun konxju dwarhom, sabiex il-pazjenti jkunu jistgħu jfittxu attenzjoni medika malajr.
- *Riskju ta' herpes zoster*
 - Lingwaġġ dwar ir-riskju ta' herpes zoster matul it-trattament b'upadacitinib
 - Dettalji biex jiġu avżati l-pazjenti dwar sinjali/sintomi ta' infezzjoni li wiehed għandu jkun konxju dwarhom, sabiex il-pazjenti jkunu jistgħu jfittxu attenzjoni medika malajr.
- *Riskju ta' malformazzjoni fil-fetu*
 - Lingwaġġ dwar it-teratoġenicità ta' upadacitinib fl-animalli
 - Dettalji dwar kif wiehed inaqqas ir-riskju ta' esponiment matul it-tqala għal pazjenti nisa li jistgħu jgħorġu tqal abbażi ta' dan li ġej: upadacitinib huwa kontraindikant matul it-tqala, pazjenti nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni effettiva kemm matul it-trattament kif ukoll għal 4 ġimgħat wara l-aħħar doża tat-trattament b'upadacitinib, u biex il-pazjenti jiġu avżati biex jinfurmaw

lill-HCP tagħhom immedjatement jekk jaħsbu li jistgħu jkunu tqal jew jekk tiġi kkonfermata tqala.

- *Riskju ta' MACE*
 - F'pazjenti b'riskju għoli għal MACE, upadacitinib għandu jintuża biss jekk l-ebda trattament alternattiv xieraq ma jkun disponibbli, b'eżempji ta' min jista' jkun f'riskju għoli.
 - Lingwaġġ dwar ir-riskju ta' iperlipidemija matul it-terapija b'upadacitinib
 - Dettalji dwar il-monitoraġġ tal-livelli tal-lipidi u l-immaniġġjar ta' zieda fil-livelli tal-lipidi skont linji gwida kliniċi
- *Riskju ta' VTE*
 - Eżempji ta' fatturi ta' riskju li jistgħu jpoġġu pazjent f'riskju ogħla ta' avveniment tromboemboliku venuż (VTE) u li għalihom ikunu meħtieġa kawtela meta jintuża upadacitinib.
 - Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti f'riskju għoli waqt it-trattament b'upadacitinib.
 - Lingwaġġ li l-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid minn żmien għal żmien għal bidliet fir-riskju tal-VTE
 - Lingwaġġ dwar il-ħtieġa ta' twaqqif ta' upadacitinib, evalwazzjoni, u trattament xieraq għal VTE jekk jiżviluppaw karatteristiċi kliniċi ta' trombozi fil-vini tal-fond jew emboliżmu pulmonari
- *Riskju ta' Tumuri Malinni*
 - F'pazjenti b'riskju għoli għal tumuri malinni, upadacitinib għandu jintuża biss jekk l-ebda trattament alternattiv xieraq ma jkun disponibbli, b'eżempji ta' min jista' jkun f'riskju għoli.
 - Tfakkira dwar il-ħtieġa għal eżami perijodiku tal-ġilda għall-pazjenti.
- *Riskju ta' titqib gastrointestinali*
 - Upadacitinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti f'riskju ta' titqib gastrointestinali, b'eżempji għal dawk li jistgħu jkunu f'riskju..
 - Tfakkira li l-pazjenti li jiżviluppaw sinjali u sintomi addominali ġodda għandhom jiġu evalwati minnufih għall-identifikazzjoni bikrija tad-divertikulite jew tat-titqib gastrointestinali.

Informazzjoni dwar l-użu ta' upadacitinib f'AD moderata sa severa

Id-doża ta' 30 mg ta' upadacitinib fid-dermatite atopika

- Lingwaġġ dwar iż-żieda dipendenti fuq id-doża f'infezzjonijiet serji u herpes zoster b'upadacitinib.
- Lingwaġġ dwar iż-żieda dipendenti fuq id-doża fl-NMSC u t-tumuri malinni
- Lingwaġġ dwar iż-żieda dipendenti fuq id-doża fil-lipidi fil-plazma b'upadacitinib.
- Lingwaġġ li d-doża ta' 30 mg mhijiex rakkomandata f'ċerti popolazzjonijiet (pazjenti b'indeboliment renali sever u pazjenti li jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A4).
- Lingwaġġ li jenfasizza li għat-trattament għandha tintuża l-inqas doża effettiva ta' upadacitinib.

L-użu upadacitinib fl-adolexxenti li għandhom 12-il sena jew aktar

- Tfakkira li tilqim haġ u attenwat (jiġifieri tal-varicella, MMR, BCG) li skont il-linji gwida lokali jista' jiġi kkunsidrat fl-adolexxenti mhuwiex rakkomandat. Lingwaġġ biex dan it-tilqim ma jingħatax immedjatement qabel jew matul it-trattament b'upadacitinib.
- Lingwaġġ biex l-adolexxenti jiġu mfakkra dwar ir-riskji potenzjali waqt it-tqala u dwar l-użu xieraq ta' kontraċezzjoni effettiva.
- Lingwaġġ li jekk il-pazjenta adolexxenti għadu ma kellhiex l-ewwel mestrwazzjoni tagħha, biex il-pazjenta adolexxenti jew min jieħu hsiebha jiġu avżati biex jgħidu lit-tabib meta dan isehh.

Informazzjoni għall-użu ta' upadacitinib f'kolite ulċerattiva (UC) moderata sa severa jew il-marda ta' Crohn (CD)

- Tfakkira biex wiehed jirrevedi d-dożaġġ ta' induzzjoni u ta' manteniment fit-tikkettar tal-prodott.
- Lingwaġġ dwar iż-żieda dipendenti fuq id-doża f'infezzjonijiet serji u herpes zoster b'upadacitinib.
- Lingwaġġ dwar iż-żieda dipendenti fuq id-doża fl-NMSC u t-tumuri malinni.
- Tfakkira dwar id-doża ta' induzzjoni u ta' manteniment f'ċerti popolazzjonijiet (pazjenti li jiehdu inibituri qawwiya ta' CYP3A4 u b'indeboliment renali sever).
- Lingwaġġ li jenfasizza li għat-trattament ta' manteniment għandha tintuża l-inqas doża effettiva ta' upadacitinib.

Istruzzjonijiet dwar fejn jiġu rrapportati l-AEs se jkunu inklużi.

Istruzzjonijiet dwar kif taċċessa l-informazzjoni diġitali għall-HCP se jkunu inklużi, jekk applikabbli.

Il-pakkett b'informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih:

- Fuljett ta' tagħrif
- Kard għall-pazjent
- **Il-kard għall-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
 - Dettalji tal-kuntatt tal-persuna li tkun tat riċetta għal upadacitinib
 - Lingwaġġ li l-kard għandha tingarr mill-pazjent fi kwalunkwe hin u tinqasam mal-HCPs involuti fil-kura tagħhom (jiġifieri persuni li ma jkunux taw ir-riċetta għal upadacitinib, HCPs fit-taqsim tal-emergenza, eċċ.)
 - Deskrizzjoni ta' sinjali/sintomi ta' infezzjonijiet li l-pazjent irid ikun konxju tagħhom, sabiex ikunu jistgħu jfittxu attenzjoni mill-HCP tagħhom.
 - Lingwaġġ li jagħti parir lill-pazjenti u l-HCPs tagħhom dwar ir-riskji ta' ċertu tilqim ħaj meta jingħataw waqt terapija b'upadacitinib. Huma pprovduti eżempji ta' tilqim ħaj.
 - Lingwaġġ li jagħti parir lill-pazjenti biex jgħidu lill-HCP tagħhom jekk għandhom storja medika ta' TB jew jekk kienu f'kuntatt mat-TB.
 - Deskrizzjoni tar-riskji mmirati għall-għarfien tal-pazjenti u l-HCPs involuti fil-kura tagħhom, li jinkludu:
 - Riskju ta' mard tal-qalb:
 - Iddeskrivi s-sinjali/sintomi ta' mard tal-qalb li l-pazjent irid ikun konxju tagħhom, sabiex ikunu jistgħu jfittxu attenzjoni mill-HCP tagħhom
 - Tfakkira biex tuża kontraċettiv, li upadacitinib m'għandux jingħata waqt it-tqala, u biex jgħarrfu lil-HCPs tagħhom jekk joħorgu tqal waqt li jkunu qed jiehdu upadacitinib
 - Deskrizzjoni ta' sinjali/sintomi ta' trombozi fil-vini tal-fond jew emboliżmu pulmonari li l-pazjenti jeħtieġ li jkunu konxju tagħhom, sabiex ikunu jistgħu jfittxu attenzjoni minn HCP
 - Tfakkira dwar ir-riskju tal-kanċer. Rigward il-kanċer tal-ġilda, tfakkira biex it-tabib tagħhom ikun mgharraf jekk jinnotaw xi tkabbir ġdid fuq il-ġilda.
 - Riskju ta' toqba fl-imsaren – deskrizzjoni tas-sinjali/sintomi li l-pazjent jeħtieġ li jkunu konxju tagħhom, sabiex ikun jista' jfittex attenzjoni minn HCP

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**Kartuna bil-Folji (Kaxxa individwali)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tgħaffiġx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ žur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rinvoq 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ta' pakkett multiplu ta' 84 pillola (bil-Kaxxa l-Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 84 (3 pakketti ta' 28) pillola li jerhu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tghaffiġx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ žur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinvog 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna intermedja ta' pakkett multiplu ta' 84 pillola (minghajr il-Kaxxa l-Blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod.
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomgħodx, tfarrakx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pillola shiha.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ żur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinqoq 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ta' 98 pillola

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tghaffiġx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ žur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinvog 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' ġewwa ta' 49 pillola (għall-pakkett ta' 98)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 15 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

49 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tgħaffiġx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ żur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinqoq 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod
upadacitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bħala logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tne. Tli. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna tal-Flixxun (pakkett ta' 30 u 90)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod
90 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tghaffiġx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

Tikolx id-dessikant.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-tehid ta' RINVOQ żur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxun oriġinali u żomm il-flixxun magħluq tajjeb sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinvog 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

Tikketta tal-flixkun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg ta' upadacitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tghaffiġx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

Tikolx id-dessikant.

Importanti li tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxun oriġinali u żomm il-flixxun magħluq tajjeb sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bħala logo)

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna bil-Folji (Kaxxa individwali)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 30 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tfarrakx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ žur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinqoq 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ta' 98 pillola

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 30 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tfarrakx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ žur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinqoq 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' ġewwa ta' 49 pillola (għall-pakkett ta' 98)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 30 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 30 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

49 pillola li jerġu l-mediċina bil-mod.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomgħodx, tfarrakx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shaħ.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ żur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinqoq 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod
upadacitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bħala logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tne. Tli. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna tal-Flixxun (pakkett ta' 30 u 90)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 30 mg ta' upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod
90 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomgħodx, tfarrakx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shaħ.

Tikolx id-dessikant.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-tehid ta' RINVOQ żur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxkun oriġinali u żomm il-flixxkun magħluq tajjeb sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinqoq 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

Tikketta tal-flixkun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-medicina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 30 mg ta' upadacitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola li jerhu l-medicina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tfarrakx u taqşamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shaħ.

Tikolx id-dessikant.

Importanti li tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxkun oriġinali u żomm il-flixxkun magħluq tajjeb sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bħala logo)

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna bil-Folji/Kartuna tal-Flixkun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RINVOQ 45 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 45 mg
upadacitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola li jerhu l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tfarrakx u taqsamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

Tiblax id-dessikant.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-tehid ta' RINVOQ żur www.rinvoq.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Ahżen fil-flixxkun oriġinali u żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1404/010

EU/1/19/1404/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rinqoq 45 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

RINVOQ 45 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod
upadacitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bħala logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne. Tli. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

Tikketta tal-Flixxun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

RINVOQ 45 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod
upadacitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-medicina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 45 mg ta' upadacitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola li jerhu l-medicina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Tomghodx, tfarrakx u taqşamx il-pillola. Ibla' l-pilloli shah.

Tiblx id-dessikant.

Importanti li tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-flixxun oriġinali u żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Abb Vie (bħala logo)

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod

RINVOQ 45 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod

upadacitinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu RINVOQ u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu RINVOQ
3. Kif għandek tiehu RINVOQ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen RINVOQ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu RINVOQ u għalxiex jintuża

RINVOQ fih is-sustanza attiva upadacitinib. Jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha inibituri ta' Janus kinase. Billi jnaqqas l-attività ta' enzima fil-ġisem imsejha 'Janus kinase', RINVOQ inaqqas l-infjammazzjoni fil-mard li ġej:

- Artrite rewmatojde
- Artrite psorjatika
- Spondiloartrite assjali,
 - Spondiloartrite assjali mhux radjografika
 - Spondilite bl-ankilozi (AS, spondiloartrite assjali radjografika)
- Arterite taċ-ċelluli ġganti
- Dermatite atopika
- Kolite ulċerattiva
- Il-marda ta' Crohn

Artrite rewmatojde

RINVOQ jintuża għat-trattament tal-artrite rewmatojde fl-adulti. L-artrite rewmatojde hi marda li tikkawża ġogi infjammati. Jekk għandek artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa, għall-ewwel tista' tinghata medicini oħra, li waħda minnhom generalment tkun methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tinghata RINVOQ waħdu jew flimkien ma' methotrexate għat-trattament tal-artrite rewmatika tiegħek.

RINVOQ jista' jgħin fit-tnaqqis tal-uġiġħ, l-ebusija u n-nefha fil-ġogi tiegħek, inaqqas l-għejja u l-ħsara fl-għadam u t-tessut tal-qarquċa fil-ġogi tiegħek. Dawn l-effetti jistgħu jiffaċilitaw l-attivitajiet tal-ħajja normali tiegħek ta' kuljum u għalhekk itejbu l-kwalità tal-ħajja tiegħek.

Artrite psorjatika

RINVOQ jintuża għat-trattament ta' adulti b'artrite psorjatika. L-artrite psorjatika hija marda li tikkawża ġogi infjammati u psorjasi. Jekk għandek artrite psorjatika attiva, tista' tinghata mediċini oħra l-ewwel. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tinghata RINVOQ waħdu jew flimkien ma' methotrexate għat-trattament tal-artrite psorjatika tiegħek.

RINVOQ jista' jgħin inaqas l-uġiġħ, l-ebusija, u n-nefha fil-ġogi tiegħek u madwarhom, l-uġiġħ u l-ebusija fis-sinsla tiegħek, ir-raxx psorjatu tal-ġilda, u l-gheja, u jista' jnaqqas ir-ritmu tal-ħsara fl-għadam u l-qarquċ fil-ġogi tiegħek. Dawn l-effetti jistgħu jiffaċilitaw l-attivitajiet tal-ħajja normali tiegħek ta' kuljum u għalhekk itejbu l-kwalità tal-ħajja tiegħek.

Spondiloartrite assjali (spondiloartrite assjali mhux radjografika u spondilite bl-ankilozi)

RINVOQ jintuża għat-trattament ta' adulti bi spondiloartrite assjali. Spondiloartrite assjali hija marda li primarjament tikkawża infjammazzjoni fis-sinsla tad-dahar. Jekk għandek spondiloartrite assjali attiva, tista' tinghata mediċini oħra l-ewwel. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tinghata RINVOQ għat-trattament tal-ispondiloartrite assjali tiegħek.

RINVOQ jista' jgħin inaqas l-uġiġħ fid-dahar, ebusija, u infjammazzjoni fis-sinsla tad-dahar tiegħek. Dawn l-effetti jistgħu jiffaċilitaw l-attivitajiet tal-ħajja normali tiegħek ta' kuljum u għalhekk itejbu l-kwalità tal-ħajja tiegħek.

Arterite taċ-ċelluli ġganti

RINVOQ jintuża għat-trattament ta' adulti b'arterite taċ-ċelluli ġganti. L-arterite taċ-ċelluli ġganti hija marda li tikkawża infjammazzjoni tal-vini u l-arterji li ġeneralment taffettwa l-arterji medji u kbar fir-ras, l-għonq u d-dirgħajn.

RINVOQ jista' jgħin biex jikkontrolla s-sinjali u s-sintomi tal-arterite taċ-ċelluli ġganti, li jinkludu uġiġħ ta' ras, sensittività tal-qorriegħa, uġiġħ fix-xedaq, u gheja. Dawn l-effetti jistgħu jiffaċilitaw l-attivitajiet tal-ħajja normali tiegħek ta' kuljum u għalhekk itejbu l-kwalità tal-ħajja tiegħek. L-arterite taċ-ċelluli ġganti ħafna drabi tiġi ttrattata b'mediċini msejha steroidi. Normalment huma effettivi, iżda jista' jkollhom effetti sekondarji jekk jintużaw f'dożi għoljin jew jekk jintużaw għal żmien twil. It-tnaqqis tad-doża tal-isteroidi jista' jwassal ukoll għal aggravament tal-arterite taċ-ċelluli ġganti. Iż-żieda ta' RINVOQ mat-trattament tfisser li l-isteroidi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, filwaqt li xorta tiġi kkontrollata l-arterite taċ-ċelluli ġganti.

Dermatite atopika

RINVOQ jintuża għat-trattament ta' adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena jew aktar b'dermatite atopika moderata sa severa, magħrufa wkoll bħala ekżema atopika. RINVOQ jista' jintuża ma' mediċini tal-ekżema li tapplika fuq il-ġilda jew jista' jintuża waħdu.

Billi tiegħu RINVOQ tista' ttejjeb il-kundizzjoni tal-ġilda tiegħek, u tnaqqas il-ħakk u l-aggravamenti. RINVOQ jista' jgħin itejjeb is-sintomi ta' wġiġħ, ansjetà u depressjoni li jista' jkollhom persuni b'dermatite atopika. RINVOQ jista' jgħin ukoll biex itejjeb id-disturb fl-irqad u l-kwalità ġenerali tal-ħajja tiegħek.

Kolite ulċerattiva

Il-kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira. RINVOQ jintuża biex jiġi ttrattati adulti b'kolite ulċerattiva li ma jkunux irrispondew tajjeb biżżejjed għal terapija fil-passat jew ma kinux ittollerawha.

RINVOQ jista' jgħin biex itaffi s-sinjali u s-sintomi tal-marda inklużi ppurgar bid-demm, uġiġħ addominali, u l-bżonn li tmur tiġri għat-toilet u n-numru ta' drabi li jkollok bżonn tmur it-toilet. Dawn l-effetti jistgħu jiffaċilitaw l-attivitajiet ta' kuljum normali tiegħek u jnaqqsu l-gheja.

Il-marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja li tista' tinvolvi kwalunkwe parti tal-apparat digestiv, iżda taffettwa l-aktar komunement il-musrana. RINVOQ jintuża biex jiġu ttrattati adulti bil-marda ta' Crohn li ma jkunux irrispondew tajjeb biżżejjed għal terapija fil-passat jew ma kinux ittollerawha.

RINVOQ jista' jgħin biex itaffi s-sinjali u s-sintomi tal-marda inkluż il-bżonn li tmur tigi ri għat-toilet u n-numru ta' drabi li jkollok bżonn tmur it-toilet, uġiġħ addominali, u l-infjammazzjoni tal-kisja tal-intestini tiegħek. Dawn l-effetti jistgħu jiffaċilitaw l-attivitajiet ta' kuljum normali tiegħek u jnaqqsu l-gheja.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu RINVOQ

Tihux RINVOQ

- jekk inti allergiku għal upadacitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek infezzjoni severa (bħal pnemonja jew infezzjoni batterjali tal-ġilda)
- Jekk għandek tuberkulozi (TB) attiva
- jekk għandek problemi severi tal-fwied
- jekk inti tqila (ara sezzjoni Tqala, treddiġħ u kontraċezzjoni)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel u matul it-trattament b'RINVOQ jekk:

- għandek infezzjoni jew jekk ikollok l-infezzjonijiet ta' spiss. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen aktar mis-soltu jew problemi fis-sniien peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni. RINVOQ jista' jnaqqas il-kapaċità ta' ġismek li jiġġielel l-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid iċ-ċans li jkollok infezzjoni ġdida. Jekk għandek id-dijabete jew għandek 65 sena u aktar, jista' jkollok ċans akbar li jaqbdur l-infezzjonijiet
- kellek it-tuberkulozi jew kont f'kontatt mill-qrib ma' xi hadd bit-tuberkulozi. It-tabib tiegħek se jittestjak għat-tuberkulozi qabel ma jibda RINVOQ u jista' jerġa' jittestjak waqt it-trattament
- kellek infezzjoni ta' herpes zoster (hruq ta' Sant'Antin), għaliex tista' tirritorna b'RINVOQ. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok raxx tal-ġilda bl-uġiġħ u bl-infafet għaliex dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hruq ta' Sant'Antin
- għandek jew qatt kellek epatite B jew Ċ
- dan l-aħħar hadd jew tippjana li tiehu tilqima (immunizzazzjoni) - dan għaliex it-tilqim haġ mhuwiex rakkomandat waqt l-użu ta' RINVOQ
- għandek kanċer jew kellek kanċer fil-passat, tpejjep jew kont tpejjep fil-passat, għax it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk RINVOQ huwiex adattat għalik
- ġie osservat kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma f'pazjenti li jieħdu RINVOQ. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tagħmel eżamijiet regolari tal-ġilda waqt li tkun qed tiehu RINVOQ. Jekk jidhru leżjonijiet ġodda fil-ġilda waqt jew wara t-terapija jew jekk leżjonijiet eżistenti jibdlu d-dehra, għid lit-tabib tiegħek.
- għandek, jew kellek, problemi tal-qalb, għax it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk RINVOQ huwiex adattat għalik
- il-fwied tiegħek ma jaħdmix tajjeb kemm suppost
- fil-passat kellek emboli tad-demmi fil-vini ta' saqajk (trombozi fil-vini tal-fond) jew fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) jew għandek riskju akbar li tiżviluppa dan (pereżempju: jekk kellek operazzjoni maġġuri riċenti, jekk tuża kontraċettivi ormonali\terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, jekk ġie identifikat fik jew fi qraba qrib tiegħek disturb ta' tagħqid tad-demmi). It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk RINVOQ huwiex adattat għalik. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok qtugħ ta' nifs f'daqqa jew diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew uġiġħ fin-naħa ta' fuq tad-dahar, nefha tar-riġel jew tad-driegħ, uġiġħ jew sensitività fir-riġlejn, jew ħmura jew telf ta' kulur fir-riġel jew fid-driegħ għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli tad-demmi fil-vini
- jekk għandek problemi fil-kliewi
- għandek uġiġħ fl-istonku (addominali) bla spjegazzjoni, għandek jew kellek divertikulite (infjammazzjoni bl-uġiġħ tal-boroż žġħar fil-kisja tal-intestini tiegħek) jew ulċeri fl-istonku jew fl-intestini tiegħek, jew jekk qed tiehu medicini antiinfjammatorji mhux sterojdi

- tara pillola jew biċċiet tal-pillola b'mod ripetut fl-ippurgar tiegħek.

Jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji, għid lil tabib immedjatament:

- sintomi bħal raxx (horriqija), problemi biex tiehu n-nifs, jew nefha fix-xufftejn, l-ilsien, jew il-grizmejn, jista' jkun li jkollok reazzjoni allergika. Xi nies li kienu qed jieħdu RINVOQ kellhom reazzjonijiet allergiċi serji. Jekk għandek xi wieħed minn dawn is-sintomi waqt it-trattament b'RINVOQ, waqqaf RINVOQ u fittex għajnnu medika ta' emerġenza minnufih
- uġiġh sever fl-istonku speċjalment akkumpanjat minn deni, dardir, u rimettar.

Testijiet tad-demmm

Ser ikollok bżonn tagħmel testijiet tad-demmm qabel ma tibda tiehu RINVOQ, jew waqt li tkun qed tieħdu. Dan isir biex jiġi ċekkjat jekk hemmx għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtopenija jew limfopenija), livell għoli ta' xaħam (kolesterol) jew livelli għolja ta' enzimi tal-fwied. It-testijiet isiru biex jiġi ċekkjat li t-trattament b'RINVOQ mhuwiex jikkawża problemi.

Anzjani

Hemm rata oghla ta' infezzjoni f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi sinjali jew sintomi ta' infezzjoni.

Pazjenti li għandhom 65 sena u aktar jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, problemi tal-qalb inkluż attakk tal-qalb, u xi tipi ta' kanċer. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk RINVOQ huwiex adattat għalik.

Tfal u adolexxenti

RINVOQ mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal taħt it-12-il sena jew f'adolexxenti li jiżnu inqas minn 30 kg li għandhom dermatite atopika. Dan għaliex ma giex studjat f'dawn il-pazjenti.

RINVOQ mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena b'artrite rewmatojde, artrite psorjatika, jew spondiloartrite assjali (spondiloartrite assjali mhux radjografika u spondilite bl-ankilozi), kolite ulċerattiva jew il-marda ta' Crohn. Dan hu minħabba li ma giex ittestjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u RINVOQ

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra. Dan għaliex xi mediċini jistgħu jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb RINVOQ jew iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji. Hu importanti hafna li tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali (bħal itraconazole, posaconazole jew voriconazole)
- mediċini għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali (bħal clarithromycin)
- mediċini għat-trattament tas-sindrome ta' Cushing (bħal ketoconazole)
- mediċini għat-trattament tat-tuberkulozi (bħal rifampicin)
- mediċini għat-trattament tal-epilessija jew aċċessjonijiet (bħal phenytoin)
- mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek (bħal azathioprine, 6-mercaptopurine, ciclosporin u tacrolimus)
- mediċini li jistgħu jżidulek ir-riskju li tiżviluppa titqib gastrointestinali jew divertikulite bħal mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi (normalment użati biex jittrattaw kundizzjonijiet ta' wġiġh u/jew infjammatorji tal-muskoli jew tal-ġogi), u/jew opjojdi (użati biex jittrattaw uġiġh sever) u/jew kortikosteroidi (normalment użati biex jittrattaw kundizzjonijiet infjammatorji).
- mediċini għat-trattament tad-dijabete jew jekk għandek id-dijabete. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi jekk ikollokx bżonn inqas mediċina għal kontra d-dijabete waqt li tkun qed tiehu upadacitinib.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu RINVOQ.

Tqala, treddigh u kontraċezzjoni

Tqala

RINVOQ m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda', kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. M'għandekx tuża RINVOQ waqt it-treddigh għaliex mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-halib tas-sider. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk intix se tredda' jew tuża RINVOQ. M'għandekx tagħmel it-tnejn.

Kontraċezzjoni

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, trid tuża kontraċezzjoni effettiva biex tevita li toħroġ tqila waqt li tieħu RINVOQ u għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' RINVOQ. Jekk toħroġ tqila f'dan iż-żmien, trid kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk it-tifla tiegħek kellha l-ewwel period mestrwali tagħha waqt li kienet qed tieħu RINVOQ, għandek tinforma lit-tabib.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx jew thaddimx magni jekk tesperjenza sturdament jew thoss kollox idur bik (vertigo) meta tieħu RINVOQ qabel dawn jgħaddu.

3. Kif għandek tieħu RINVOQ

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

Jekk għandek artrite rewmatojde, artrite psorjatika, spondiloartrite assjali (spondiloartrite assjali mhux radjografika u spondilite bl-ankilozi u spondilite bl-ankilozi), jew arterite taċ-ċelluli ġganti

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 15 mg darba kuljum.

Jekk għandek dermatite atopika

Adulti (minn 18 sa 64 sena):

Id-doża rakkomandata hija ta' 15 mg jew 30 mg kif preskritta mit-tabib tiegħek, bħala pillola waħda darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jżidlek jew inaqqaslek id-doża skont kif inti tirrispondi għall-mediċina.

Adolexxenti (minn 12 sa 17-il sena) li jiżnu mill-inqas 30 kg

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 15 mg darba kuljum. It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-doża għal pillola waħda ta' 30 mg darba kuljum skont kif inti tirrispondi għall-mediċina.

Anzjani:

Jekk għandek 65 sena jew aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 15 mg darba kuljum.

Jekk għandek kolite ulċerattiva

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 45 mg darba kuljum għal 8 ġimgħat. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jestendi d-doża ta' 45 mg inizzjali għal 8 ġimgħat oħra (għal total ta' 16-il ġimgħa). Din tiġi segwita minn pillola waħda ta' 15 mg jew pillola waħda ta' 30 mg darba kuljum għat-trattament fit-tul tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jżidlek jew inaqqaslek id-doża skont kif inti tirrispondi għall-medicina.

Anzjani:

Jekk għandek 65 sena jew aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 15 mg darba kuljum għat-trattament fit-tul tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jekk ikollok problemi tal-kliewi jew jekk tkun ingħatajt riċetta għal ċerti medicini oħrajn.

Jekk għandek marda ta' Crohn

Id-doża rakkomandata hi ta' pillola ta' 45 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa. Din tiġi segwita minn pillola waħda ta' 15 mg jew pillola waħda ta' 30 mg darba kuljum għat-trattament fit-tul tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jżidlek jew inaqqaslek id-doża skont kif inti tirrispondi għall-medicina.

Anzjani:

Jekk għandek 65 sena jew aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 15 mg darba kuljum għat-trattament fit-tul tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jekk ikollok problemi tal-kliewi, jew jekk tkun ingħatajt riċetta għal ċerti medicini oħrajn.

Kif għandek tiehdu

- Ibla' l-pillola sħiħa mal-ilma. Taqsamx, tfarrakx, tomgħodx u tkissirx il-pillola qabel ma tiblagħha għaliex dan jista' jibdel kemm tidhol medicini f'ġismek.
- Biex tgħin tiftakar tiehu RINVOQ, ħudu fl-istess ħin kuljum.
- Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.
- **Tikolx id-dessikant.**
- Evita ikel jew xorb li fih il-grapefruit waqt li tkun qed tiehu RINVOQ (jew waqt li tkun qed tingħata trattament bih) għax dawn jistgħu jżidu l-probabbiltà ta' effetti sekondarji, billi jżidu l-ammont tal-medicina f'ġismek.

Jekk tiehu aktar RINVOQ milli suppost

Jekk tiehu RINVOQ aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Jista' jkollok xi wħud mill-effetti sekondarji mniżżla fis-sezzjoni 4.

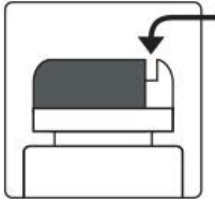
Jekk tinsa tiehu RINVOQ

- Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar.
- Jekk tinsta d-doża tiegħek għal gurnata sħiħa, aqbez id-doża li ma ħadtx u l-ghada ħu doża waħda bħas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

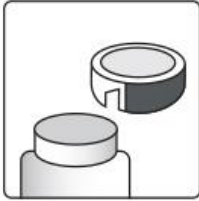
Jekk tieqaf tiehu RINVOQ

Tiqafx tiehu RINVOQ hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Kif tiftah il-flixkun



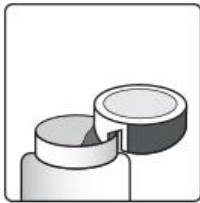
Ghodda biex taqta' l-fojl - fuq l-għatu tal-flixkun



1. Kif ittaqqab il-fojl

1a. Nehhi l-għatu tal-flixkun billi tagħfas 'l isfel u waqt li tkun għadek qed tagħfas, dawwar l-għatu lejn ix-xellug.

1b. Aqleb l-għatu u poġġi l-ghodda biex taqta' fejn it-tarf tas-sigill tal-fojl.



2. Aghfas 'l isfel biex ittaqqab il-fojl u mexxi l-ghodda biex taqta' madwar it-tarf tal-fojl biex tkompli taqta' l-fojl.



3. Meta tkun ħadt il-pillola tiegħek, erga' aghlaq il-flixkun bl-għatu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Kellem lit-tabib jew fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok kwalunkwe sintomu ta':

- infezzjoni bhal hruq ta' Sant'Antin jew raxx tal-ġilda bl-infafet (herpes zoster) – komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)
- infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja), li tista' tikkawża qtugħ ta' nifs, deni, jew sogħla bil-mukus – komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)
- infezzjoni fid-demem (sepsis) – mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
- reazzjoni allerġika (tagħfis fis-sider, tharhir, nefha fix-xufftejn, ilsien jew gerżuma, ħorriqija) – mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Effetti sekundarji ohra

Kellem lit-tabib tieghek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjonijiet fil-gerżuma u fl-imnieher
- akne

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma
- sogħla
- deni
- feriti tad-deni (herpes simplex)
- thossok imdardar
- żieda f'enzima msejha creatine kinase, kif muri mit-testijiet tad-demmm
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm
- żieda fil-livell tal-kolesterol (tip ta' xaham fid-demmm) kif muri mit-testijiet tad-demmm
- żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied, kif muri mit-testijiet tad-demmm (sinjali ta' problemi fil-fwied)
- żieda fil-piż
- infjammazzjoni (nefha) tal-follikuli tax-xagħar
- influwenza
- anemija
- uġiġħ f'zaqqek (l-addome)
- għeja (thossok għajjen u dgħajjed aktar mis-soltu)
- uġiġħ ta' ras (l-uġiġħ ta' ras kien komuni hafna fl-arterite taċ-ċelluli ġganti)
- horriqija (urtikarja)
- infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- raxx
- thoss kollox idur bik (vertigo)
- sturdament
- infezzjoni fil-pulmun (bronkite)
- nefha fis-saqajn u l-idejn (edema periferali)

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- tbajja' bojod fil-halq
- żieda fil-livell tat-trigliceridi (tip ta' xaham) fid-demmm, kif muri mit-testijiet tad-demmm
- divertikulite (infjammazzjoni bi wġiġħ ta' pokits żgħar fir-rita tal-musrana tieghek)
- titqib gastrointestinali (toqba fl-imsaren)

Effetti sekundarji addizzjonali f'adolessenti b'dermatite atopika

Komuni

- felul (papilloma tal-ġilda)

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen RINVOQ

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-folja u l-kartuna wara 'EXP'.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-folja jew fil-flixxun originali bl-għatu magħluq sew sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih RINVOQ

Is-sustanza attiva hi upadacitinib.

RINVOQ 15 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

- Kull pillola li terħi l-mediċina fuq tul ta' żmien fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 15 mg upadacitinib.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, mannitol, tartaric acid, hypromellose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.
 - Kisja b'rita: poly(vinyl alcohol), macrogol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), iron oxide iswed (E172).

RINVOQ 30 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

- Kull pillola li terħi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 30 mg ta' upadacitinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, mannitol, tartaric acid, hypromellose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.
 - Kisja b'rita: poly(vinyl alcohol), macrogol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172).

RINVOQ 45 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

- Kull pillola li terħi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 45 mg upadacitinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, mannitol, tartaric acid, hypromellose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.
 - Il-kisja b'rita: poly(vinyl alcohol), macrogol, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172) u iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher RINVOQ u l-kontenut tal-pakkett

RINVOQ 15 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod

RINVOQ 15 mg pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod huma vjola, tawwalin, bikonvessi, stampati fuq naħa waħda b'"a15".

Il-pilloli huma pprovduti f'folji jew fliexken.

RINVOQ huwa disponibbli f'pakketti li fihom 28 jew 98 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod u f'pakketti multipli ta' 84 li fihom 3 kartuni, kull waħda b'28 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod.

Kull folja b'kalendarju fiha 7 pilloli.

RINVOQ huwa disponibbli fi fliexken b'dessikant li fihom 30 pillola li jerhu l-medicina bil-mod, kull pakkett fih fliexkun wiehed (pakkett b'30 pillola) jew 3 fliexken (pakkett b'90 pakkett).

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod huma homor, tawwalin, bikonvessi, stampati fuq naha wahda b'"a30".

Il-pilloli huma pprovduti f'folji jew fliexken.

RINVOQ huwa disponibbli f'pakketti li fihom 28 jew 98 pillola li jerhu l-medicina bil-mod.
Kull folja b'kalendarju fiha 7 pilloli.

RINVOQ huwa disponibbli fi fliexken b'dessikant li fihom 30 pillola li jerhu l-medicina bil-mod, kull pakkett fih fliexkun wiehed (pakkett b'30 pillola) jew 3 fliexken (pakkett b'90 pillola).

RINVOQ 45 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod

RINVOQ 45 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod huma minn sofor sa sofor imtebbghin, tawwalin, bikonvessi, stampati fuq naha wahda b'"a45".

Il-pilloli huma pprovduti f'folji jew fliexken.

RINVOQ huwa disponibbli f'pakketti li fihom 28 pillola li jerhu l-medicina bil-mod.
Kull folja b'kalendarju fiha 7 pilloli.

RINVOQ huwa disponibbli fi fliexken b'dessikant li fihom 28 pillola li jerhu l-medicina bil-mod, kull pakkett fih fliexkun wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
Zwolle, 8017 JV,
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 098111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

Abbvie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)14287900

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος**Lietuva**

AbbVie UAB
Tel: +370 5 2053023

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)211908400

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 50500777

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

Informazzjoni dettaljata u aġġornata fuq dan il-prodott hija disponibbli wkoll billi tiskanja l-kodiċi QR inkluża hawn taht jew fuq il-pakkett ta' barra bi *smartphone*. L-istess informazzjoni hi disponibbli wkoll fuq dan il-URL: www.rinvoq.eu.

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Sabiex tisma' jew titlob kopja ta' dan il-fuljett bil-<Braille>**, b'**<tipa kbira>** jew f'**<format awdjo>**, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.**