

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 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. GHAMLA 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 shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA 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. TAGHRIF 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 medicina 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 oġġettivi 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 medicini 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.

#### 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 jinbda u jiġi ssorveljat minn tobbja b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' kondizzjonijiet li għalihom huwa indikat upadacitinib.

## Požoloġija

### 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.

### Dermatite atopika

#### Adulti

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 oġhla 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 ħafna tal-marda li mhumiex f'riskju oġhla ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4) jew pazjenti b'rispons inadegwat għal 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).

#### Adolexxenti (età ta' minn 12 sa 17-il sena)

Id-doża rakkomandata ta' upadacitinib hi ta' 15 mg darba kuljum għal adolexxenti li jiżnu mill-inqas 30 kg.

#### *Terapiji topiċi fl-istess ħin*

Upadacitinib jista' jintuża bi jew mingħajr kortikosteroidi topiċi. Jistgħu jintużaw inibituri topiċi ta' calcineurin għal partijiet sensitivi 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 8 ġimgħat addizzjonali (ara sezzjonijiet 4.8 u 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 oġhla ta' VTE, MACE u tumuri malinni (ara sezzjoni 4.4).
- Doża ta' 30 mg darba kuljum tista' tkun xierqa għal xi pazjenti, bħal dawk li jkollhom piż kbir ħafna tal-marda jew li jkun jeħtieġu trattament ta' induzzjoni ta' 16-il ġimgħa li

mhumieix f'riskju oġhla 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 oġhla 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 hafna tal-marda li mhumieix f'riskju oġhla 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 qawwiya 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' jinbada 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' jinbada 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' jinbada 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 jinbada 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.

#### *Dermatite atopika*

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

#### *Kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn*

Għal kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn, mhumiex rakkomandati dożi oġhla minn 15 mg darba kuljum għal terapija ta' manteniment f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar (ara sezzjoni 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-kliewi (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-kliewi li tkun tinsab fl-aħħar stadju u għalhekk mhux rakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti.

**Tabella 2 Doża rakkomandata għal indeboliment renali sever<sup>a</sup>**

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

#### *Indeboliment tal-fwied*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif (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. M'hemm l-ebda *data* dwar l-esponiment kliniku disponibbli fl-adolexxenti ta' < 40 kg (ara sezzjoni 5.2).

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.

#### 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, jitgħaffġu 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' tumur malinn (eż. tumur malinn attwali jew storja ta' tumur 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 iehor 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 u ċellulite (ara sezzjoni 4.8). 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.

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 mikożi endemika, jew
- b'kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippre-disponuhom 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 jsirlu 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 oġhla ta' infezzjonijiet serji b'upadacitinib 30 mg meta mqabbel ma' upadacitinib 15 mg.

Minhabba li hemm incidenza oġhla ta' infezzjonijiet fl-anzjani u diabetiċi b'mod ġenerali għandu jkun hemm kawtela meta jingħata trattament lil anzjani u pazjenti bid-dijabete. 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 jibdew 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 oghla 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-monitoraġġ 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-wieċ 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 haġjin f'pazjenti li jirċievu upadacitinib. L-użu ta' vaċċini haġjin, attenwati waqt jew immedjatament qabel it-terapija b'upadacitinib mhuiwex 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 għal *data* dwar il-vaċċin kontra l-herpes zoster ibbażat fuq il-glikoproteina E rikombinanti b'agġuvant u l-vaċċin *pneumococcal polysaccharide* ikkonjugat inattivat (13-valent, adsorbit) u l-użu fl-istess ħin ma' upadacitinib).

## 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 oghla ta' tumuri malinni, b'mod partikolari kanċer tal-pulmun, limfoma u kanċer tal-ġilda li mhuiwex 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 oghla 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

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

## Anormalitajiet ematoloġiċi

Għadd Assolut tan-Neutrofil (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' $\leq 1$  % 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-immanigġjar 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-tqegħid 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 ogħla li jiżviluppaw titqib intestinali. Il-pazjenti li jiżviluppaw sinjali u sintomi addominali godda 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 reumatoidje ta' 50 sena jew aktar b'tal-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wieħed addizzjonali, ġiet osservata rata ogħla 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 ġie 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 ġie assoċjat ma' zieda fl-inċidenza ta' zieda fl-enzimi tal-fwied meta mqabbla mal-placebo.

Evalwa 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-mediċina.

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-mediċina, it-terapija b'upadacitinib għandha tiġi interrotta sakemm din id-dijanżosi tiġi eskluża.

### Tromboemboliżmu fil-vini

Ġew osservati avvenimenti ta' trombożi 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-parteciċipanti 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, ġiet osservata rata oġhla 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 issirillhom 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 perjodikament waqt it-trattament b'upadacitinib biex jiġu evalwati il-bidliet fir-riskju għal VTE. Evalwa l-pazjenti b'sinjali u sintomi ta' VTE fil-pront u waqqaf upadacitinib f'pazjenti b'suspett ta' VTE, irrispettivament mid-doża jew mill-indikazzjoni.

### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Ġew irrappurtati reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva bħal anafilassi u angjoedema f'pazjenti li kienu qed jirċievu upadacitinib. Jekk isseħħ reazzjoni ta' sensittività eċċessiva klinikament sinifikanti, waqqaf upadacitinib u ibda 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 medikazzjoni għad-dijabete. L-aġġustament fid-doża ta' medikazzjoni kontra d-dijabete jista' jkun neċessarju f'każ li sseħħ ipoglicemija.

## **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-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4*

L-espozizzjoni ta' upadacitinib tiżdied meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, itraconazole, posaconazole voriconazole, clarithromycin u grapefruit). Fi studju kliniku, l-ghoti 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 jirċievi 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 mediċini li huma 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-ghoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4*

L-espozizzjoni 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-ghoti 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-espozizzjoni ta' upadacitinib fil-plażma.

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

L-amministrazzjoni ta' doži multipli ta' 30 mg jew 45 mg darba kuljum ta' upadacitinib f'individwi f'saħħithom kellha effett limitat fuq l-espozizzjoni 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 dgħajjef 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' doži 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-espozizzjoni ta' ortho-hydroxyatorvastatin (metabolit attiv maġġuri ta' atorvastatin) fil-plażma. L-ghoti ta' doži multipli ta' 45 mg darba kuljum ta' upadacitinib lil individwi f'saħħithom wassal għal zieda 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 dgħajjef 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-espozizzjoni 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 jingħataw parir biex 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 jieħdu 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 tieħu 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 teratogeniku 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.

## Treddiġh

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-treddiġh. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-terapija b'upadacitinib, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija 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-ħila biex issuq u thaddem magni**

Upadacitinib m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

### **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 wahda mill-indikazzjonijiet bl-ogħla rata fost l-indikazzjonijiet ipprezentati) b'upadacitinib 15 mg kienu infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju (19.5%), żieda ta' creatine phosphokinase (CPK) fid-dem (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 irrappurtati 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%), uġiġh ta' ras (6.3%), żieda ta' CPK fid-dem (5.5%), sogħla (3.2%), follikulite (3.2%), uġiġh 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 irrappurtati 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-dem (7.6%), anemija (7.4%), uġiġh 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%), žieda 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. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi elenkata hawn taht hi definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); Il-frekwenzi f' Tabella 3 huma bbażati fuq l-ogħla rata għar-reazzjonijiet avversi rrapportati 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**

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

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
		Żieda fl-AST <sup>b</sup> Żieda fil-piż <sup>g</sup>	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras <sup>a</sup>	
<p><sup>a</sup> Ippreżentata bħala terminu raggruppat.</p> <p><sup>b</sup> Fil-provi dwar id-dermatite atopika, il-frekwenza ta' bronkite, iperkolesterolemija, iperlipidemija, żieda fl-ALT, u żieda fl-AST kienet mhux komuni.</p> <p><sup>c</sup> Fil-provi dwar il-mard reumatologiku, il-frekwenza kienet komuni għall-akne u mhux komuni għall-urtikarja.</p> <p><sup>d</sup> Fil-provi dwar il-kolite ulċerattiva, il-frekwenza kienet komuni għall-akne; l-ugħigh addominali kien inqas frekwenti għal upadacitinib milli għall-plaċebo.</p> <p><sup>e</sup> Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva inklużi reazzjoni anafilattika u anġjoedema</p> <p><sup>f</sup> Hafna mill-avvenimenti rrapportati bħala karċinoma taċ-ċelluli bażali u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip squamous</p> <p><sup>g</sup> Fil-marda ta' Crohn, il-frekwenza kienet komuni għall-akne, u mhux komuni għall-urtikarja u ż-żieda fil-piż.</p> <p><sup>h</sup> Il-pnewmonja kienet komuni għall-marda ta' Crohn u mhux komuni fost indikazzjonijiet oħra.</p> <p><sup>i</sup> Il-frekwenza hija bbażata fuq provi kliniċi bil-marda ta' Crohn.</p>			

## 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'espożizzjoni 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 jnvolvju dermatom wieħed u ma kinux serji.

### *Židiet ta' transaminases epatiċi*

Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo b'DMARDs fl-isfond, sa 12/14-il ġimgħa ġew osservati żidiet f'alanine transaminase (ALT) u aspartate transaminase (AST) ta'  $\geq 3$  x 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. Il-biċċa l-kbira taż-żidiet fit-transaminase tal-fwied kienu mingħajr sintomi u temporanji.

Fi studji kkontrollati b'MTX, sa 12/14-il ġimgħa, ġew osservati żidiet f'ALT u AST ta'  $\geq 3$  x 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' żidiet fil-parametri tal-lipidi, inklużi kolesterol totali, trigliċeridi, kolesterol LDL u kolesterol HDL. Ma kien hemm l-ebda bidla fil-proporzjon tal-LDL/HDL. Ġew osservati żidiet wara ġimagħtejn sa 4 ġimgħat ta' trattament u baqgħu 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 jaqbzū l-limiti speċifikati f'mill-inqas okkażjoni waħda matul 12/14-il ġimgħa (inklużi pazjenti li kellhom valur elevat iżolat):

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

### *Creatine phosphokinase*

Fi studji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo b'DMARDs fl-isfond, sa 12/14-il ġimgħa, ġew osservati żidiet fil-valuri ta' CPK. Ġew irrappurtati żidiet 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 ġimgħa fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u tal-plaċebo, rispettivament. Il-maġġoranza taż-żidiet ta'  $> 5$  x ULN kienu temporanji u ma kinux jeħtieġu twaqqif tat-trattament. Il-valuri medji tas-CPK żdiedu b'4 ġimgħat b'żieda medja ta' 60 U/L wara 12-il ġimgħa u imbagħad baqgħu stabbli f'valur miżjud wara dan inkluż b'terapija estiża.

### *Newtropenija*

Fi studji kkontrollati bil-plaċebo b'DMARDs fl-isfond, sa 12/14-il ġimgħa, seħħ tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofilu għal livelli taħt  $1 \times 10^9$  ċellula/L f'mill-inqas kejl wieħed f'1.1% u  $< 0.1\%$  tal-pazjenti fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u tal-plaċebo, 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' newtrofilu naqas fuq medda ta' 4 u 8 ġimgħat. It-tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofilu 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 oghla



ta' infezzjonijiet serji (2.6 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjenti u 1.3 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjenti, rispettivament) u żidiet ta' transaminases epatiċi (żidiet fl-ALT ta' Grad 3 u rati oġġla 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.

### Dermatite atopika

#### *Infezzjonijiet*

Fil-perjodu kkontrollat bil-plaċebo tal-istudji kliniċi, il-frekwenza ta' infezzjoni fuq perjodu ta' 16-il ġimġha 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 ġimġha 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 ġimġha 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. Ġie 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 newtopenija ( $\text{ANC} < 1 \times 10^9$  ċelluli/L) assoċjati mat-trattament b'upadacitinib kienu simili għal dak li kien osservat fl-istudji kliniċi dwar il-mard rewmatoġiku.

Żidiet żgħar fil-kolesterol LDL ġew osservati wara ġimġha 16 fi studji dwar id-dermatite atopika.

### 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 oġġla ta' herpes zoster b'perjodu ta' trattament ta' induzzjoni ta' 16-il ġimġha meta mqabbel ma' perjodu ta' 8 ġimġhat.

### *Infezzjonijiet*

Fi studji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni fuq perjodu ta' 8 ġimgħat 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 ġimgħa fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 38.4% u 40.6%, rispettivament, meta mqabbla ma' 37.6% fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rata fit-tul ta' infezzjonijiet għal upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 73.8 u 82.6 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament.

Fi studji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo, il-frekwenza ta' infezzjoni serja fuq perjodu ta' 8 ġimgħat 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 ġimgħat b'upadacitinib 45 mg. 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 ta' 3.2% u 2.4%, 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' 4.1 u 3.9 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament. L-infezzjoni serja rrapportata bl-aktar mod frekwenti fil-fażijiet ta' induzzjoni u manteniment kienet pnemonja kkawżata mill-COVID-19.

### *Infezzjonijiet opportunistiċi (eskluzi t-tuberkulozi)*

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

Fl-istudji ta' induzzjoni kkontrollati bil-plaċebo fuq perjodu ta' 8 ġimgħat, 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 ġimgħa b'upadacitinib 45 mg. Fl-istudju ta' manteniment ikkontrollat bil-plaċebo li dam 52 ġimgħa, il-frekwenza ta' herpes zoster fil-gruppi ta' upadacitinib 15 mg u 30 mg kienet ta' 4.4% u 4.0%, 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' 5.7 u 6.3 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament.

### *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, seħħ tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti għal livelli taħt  $0.5 \times 10^9$  ċellula/L f'mill-inqas kejl wieħed 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, seħħ tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti għal livelli taħt  $0.5 \times 10^9$  ċellula/L f'mill-inqas kejl wieħed f'1.6%, 0.8% 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-ġhadd 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 generalment 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 bazi taht il-limiti speċifikati, il-frekwenzi li ġejjin tal-pazjenti kienu osservati li qabżu l-limiti speċifikati f'mill-inqas okkażjoni waħda matul 8 ġimgħat (inklużi pazjenti li kellhom valur elevat iżolat):

- Kolesterol totali  $\geq 5.17$  mmol/L (200 mg/dL): 49% vs. 11%, fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament
- Kolesterol LDL  $\geq 3.36$  mmol/L (130 mg/dL): 27% vs. 9%, fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament
- Kolesterol HDL  $\geq 1.03$  mmol/L (40 mg/dL): 79% vs. 36%, fil-gruppi ta' upadacitinib 45 mg u tal-plaċebo, rispettivament
- Trigliceridi  $\geq 2.26$  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 kkontrollat 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 bhala trattament ta' induzzjoni kienet ta' 5.1 u 7.3 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament. L-infezzjoni serja rrapportata 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 rrapportat titqib gastrointestinali f'pazjent wieħed (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 rrapportat titqib gastrointestinali f'4 pazjenti (0.4%).

Waqt il-perjodu kkontrollat bil-plaċebo fit-tul, ġie rrapportat titqib gastrointestinali f'pazjent wieħed, kull wieħed 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) bhala 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 ( $\geq 3 \times$  ULN), fil-valuri CPK ( $> 5 \times$  ULN), fin-newtopenija (ANC  $< 1 \times 10^9$  ċellula/L), u fil-parametri tal-lipidi assoċjati mat-trattament b'upadacitinib kienu generalment 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, seħħ tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti għal livelli taħt  $0.5 \times 10^9$  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  $0.5 \times 10^9$  ċellula/L f'mill-inqas kejl wiehed seħħ 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, seħħ tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' emoglobina għal livelli taħt 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, seħħ tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' emoglobina għal livelli taħt 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 b' dermatite atopika li għandhom 65 sena u aktar, kien hemm rata oghla ta' reazzjonijiet avversi globali bid-doża ta' upadacitinib 30 mg meta mqabbla mad-doża ta' 15 mg.

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 343 adolexxenti b'età ta' 12 sa 17-il sena b' dermatite atopika ġew ittrattati fl-istudji ta' Fażi 3, li minnhom 167 kienu esposti għal 15 mg. Il-profil tas-sigurtà għal upadacitinib 15 mg fl-adolexxenti kien simili għal dak fl-adulti. Is-sigurtà u l-effikaċja tad-doża ta' 30 mg fl-adolexxenti għadhom qed jiġu investigati.

#### 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 inġhata fi studji kliniċi sa dozi ekwivalenti għal AUC ta' kuljum ta' 60 mg li jintreħew bil-mod darba kuljum. Ir-reazzjonijiet avversi kienu komparabbli ma' dawk li deħru b'dozi 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' dozi evalwati fl-istudji kliniċi). F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi. Pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi għandhom jirċievu t-trattament xieraq.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA44

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Upadacitinib hu inibitur selettiv u reversibbli ta' Janus kinase (JAK). JAK huma enzimi intraċellulari li jitrasmattu 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'selettività funzjonali fuq ir-ricetturi 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- $\gamma$ ) 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 ekzematużi fil-ġilda u ħakk. Citokini pro-infjammatorji (primarjament IL-6, IL-7, IL-15 u IFN $\gamma$ ) 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' citokini 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-għoti ta' upadacitinib (formulazzjoni li terfi 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 għet osservata siegħa wara d-dożaġġ li reġgħet lura għal qrib il-linja bażi sal-aħħar tal-intervall tad-dożaġġ.

#### *Limfoċiti*

F'pazjenti b'artrite rewmatojde, it-ttrament b'upadacitinib ġie assoċjat ma' zieda żgħira u temporanja fil-mejda tal-ALC mil-linja bażi sa ġimġha 36 li gradwalment niżlet lura għal jew kwazi lejn il-livelli tal-linja bażi bit-tkomplija tat-ttrament.

#### *hsCRP*

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

#### *Studji tal-vaċċin*

L-influwenza ta' upadacitinib fuq ir-rispons umorali wara l-għoti tal-vaċċin kontra l-herpes zoster ibbażat fuq il-glikoproteina E rikombinanti b'aġġuvant għet evalwata f'93 pazjent b'artrite rewmatojde fuq ttrament stabbli b'upadacitinib 15 mg. 98% tal-pazjenti kienu qed jieħdu methotrexate fl-istess ħin. 49%

tal-pazjenti kienu qed jiehdu kortikosteroidi orali fil-linja bażi. Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons umorali sodisfaċenti ddefinit bħala żieda ta'  $\geq 4$  darbjet fil-koncentrazzjoni ta' qabel it-tilqim tal-livelli tat-titru kontra l-glikoproteina E f'gimgha 16 (4 gimghat 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'gimgha 16.

L-influenza ta' upadacitinib fuq ir-rispons umorali wara l-ghoti tal-vaċċin *pneumococcal polysaccharide* ikkonjugat inattivat (13-valent, adsorbit) giet 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 aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons umorali sodisfaċenti ddefinit bħala żieda ta'  $\geq$  darbtejn fil-koncentrazzjoni tal-antikorpi mil-linja bażi għal gimgha 4 f'minimu ta' 6 mit-12-il antiġen *pneumococcal* (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, u 23F). Ir-riżultati f'gimgha 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-parteciċipanti 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 eliġibbli 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-istudju kienet tinkludi l-individwi kollha li ntagħzlu b'mod każwali li rċievew mill-inqas doża 1 ta' upadacitinib jew placebo, u l-imputazzjoni ta' persuna li ma rrispondietx intużat għall-punti kategorici aħharin.

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

**Tabella 4 Sommarju tal-provi klinici**

<b>Isem tal-istudju</b>	<b>Popolazzjoni (n)</b>	<b>Gruppi ta' trattament</b>	<b>Miżuri ewlenin tar-riżultati</b>
SELECT-EARLY	Qatt ma rċievew MTX <sup>a</sup> (947)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapija</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il-punt aħhari primarju: remissjoni klinika (DAS28-CRP) f'gimgha 24</li> <li>• Attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR50</li> <li>• Progressjoni radjografika (mTSS)</li> <li>• Funzjoni fizika (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> </ul>
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR <sup>b</sup> (648)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upadacitinib 15 mg</li> <li>• Upadacitinib 30 mg</li> <li>• MTX</li> </ul> <p>Monoterapija</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il-punt aħhari primarju: attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) f'gimgha 14</li> <li>• Remissjoni klinika (DAS28-CRP)</li> <li>• ACR20</li> <li>• Funzjoni fizika (HAQ-DI)</li> <li>• SF-36 PCS</li> <li>• Ebusija ta' filgħodu</li> </ul>

Isem tal-istudju	Popolazzjoni (n)	Gruppi ta' trattament	Mizuri ewlenin tar-riżultati
SELECT-NEXT	csDMARD-IR <sup>c</sup> (661)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Plaċebo</li> </ul> Fuq csDMARDs fl-isfond	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il-punt aħhari primarju: attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) f'gimgha 12</li> <li>Remissjoni klinika (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Funzjoni fizika (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Attività tal-marda baxxa (CDAI)</li> <li>Ebusija ta' filghodu</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-COMPARE	MTX-IR <sup>d</sup> (1,629)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Plaċebo</li> <li>Adalimumab 40 mg</li> </ul> Fuq MTX fl-isfond	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il-punt aħhari primarju: remissjoni klinika (DAS28-CRP) f'gimgha 12</li> <li>Attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP)</li> <li>ACR20</li> <li>Attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) vs adalimumab</li> <li>Progressjoni radjugrafika (mTSS)</li> <li>Funzjoni fizika (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> <li>Attività tal-marda baxxa (CDAI)</li> <li>Ebusija ta' filghodu</li> <li>FACIT-F</li> </ul>
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR <sup>e</sup> (499)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upadacitinib 15 mg</li> <li>Upadacitinib 30 mg</li> <li>Plaċebo</li> </ul> Fuq csDMARDs fl-isfond	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il-punt aħhari primarju: attività baxxa tal-marda (DAS28-CRP) f'gimgha 12</li> <li>ACR20</li> <li>Funzjoni fizika (HAQ-DI)</li> <li>SF-36 PCS</li> </ul>

Taqsiriet: ACR20 (jew 50) = titjib ta'  $\geq 20\%$  (jew ta'  $\geq 50\%$ ) skont il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija; 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 = Indici tad-Dizabilità 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 = Indici 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

<sup>a</sup> Pazjenti li qatt ma kienu rċiew MTX jew li rċiew mhux aktar minn 3 dozi ta' MTX fil-gimgha

<sup>b</sup> Pazjenti kellhom rispons mhux adegwat għal MTX

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> 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-numri totali ta' pazjenti tal-istudju) jekk kellhom espożizzjoni limitata (<3 xhur) jew kellhom iwaqqfu l-bDMARD minhabba l-intollerabilità

<sup>e</sup> 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  $\leq$ 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'gimgha 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 minghajr 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 gimgha 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 gimgha għall-ACR20. Rati ta' rispons li dam fit-tul ġew osservati (bi jew minghajr 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-uġigh 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
Gimgha											
<b>LDA DAS28-CRP <math>\leq</math>3.2 (% ta' pazjenti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	53 <sup>g</sup>	19	45 <sup>e</sup>	17	48 <sup>e</sup>	14	45 <sup>e,h</sup>	29	14	43 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	32	60 <sup>f</sup>					18	55 <sup>g,h</sup>	39		
48	39	59 <sup>g</sup>						50 <sup>h</sup>	35		
<b>CR DAS28-CRP <math>&lt;</math>2.6 (% ta' pazjenti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	36 <sup>g</sup>	8	28 <sup>e</sup>	10	31 <sup>e</sup>	6	29 <sup>e,h</sup>	18	9	29 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	48 <sup>e</sup>					9	41 <sup>g,h</sup>	27		
48	29	49 <sup>g</sup>						38 <sup>i</sup>	28		
<b>ACR20 (% ta' pazjenti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	54	76 <sup>g</sup>	41	68 <sup>e</sup>	36	64 <sup>e</sup>	36	71 <sup>e,j</sup>	63	28	65 <sup>e</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	59	79 <sup>g</sup>					36	67 <sup>g,i</sup>	57		
48	57	74 <sup>g</sup>						65 <sup>i</sup>	54		
<b>ACR50 (% ta' pazjenti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	28	52 <sup>g</sup>	15	42 <sup>g</sup>	15	38 <sup>g</sup>	15	45 <sup>g,h</sup>	29	12	34 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	33	60 <sup>e</sup>					21	54 <sup>g,h</sup>	42		



Studju	SELECT EARLY Qatt ma rċivew MTX		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR		SELECT BEYOND DMARD-IR		
48	43	63 <sup>g</sup>					49 <sup>i</sup>	40			
<b>ACR70 (% ta' pazjenti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	14	32 <sup>g</sup>	3	23 <sup>g</sup>	6	21 <sup>g</sup>	5	25 <sup>g,h</sup>	13	7	12
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	18	44 <sup>g</sup>					10	35 <sup>g,h</sup>	23		
48	29	51 <sup>g</sup>						36 <sup>h</sup>	23		
<b>CDAI ≤10 (% ta' pazjenti)</b>											
12 <sup>a</sup> /14 <sup>b</sup>	30	46 <sup>g</sup>	25	35 <sup>l</sup>	19	40 <sup>e</sup>	16	40 <sup>e,h</sup>	30	14	32 <sup>g</sup>
24 <sup>c</sup> /26 <sup>d</sup>	38	56 <sup>g</sup>					22	53 <sup>g,h</sup>	38		
48	43	60 <sup>g</sup>						47 <sup>h</sup>	34		
<p>Taqsiriet: ACR20 (jew 50 jew 70) = titjib ta' ≥20% (jew ta' ≥50% jew ta' ≥70%) skont il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologġja; 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</p> <p><sup>a</sup> SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p><sup>b</sup> SELECT-MONOTHERAPY</p> <p><sup>c</sup> SELECT-EARLY</p> <p><sup>d</sup> SELECT-COMPARE</p> <p><sup>e</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p≤0.001 vs paragon bi plaċebo jew b'MTX</p> <p><sup>f</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p≤0.01 vs paragon bi plaċebo jew b'MTX</p> <p><sup>g</sup> upadacitinib nominali p≤0.001 vs paragon bi plaċebo jew b'MTX</p> <p><sup>h</sup> upadacitinib nominali p≤0.001 vs paragon b'adalimumab</p> <p><sup>i</sup> upadacitinib nominali p≤0.01 vs paragon b'adalimumab</p> <p><sup>j</sup> upadacitinib nominali p&lt; 0.05 vs paragon b'adalimumab</p> <p><sup>k</sup> upadacitinib nominali p≤0.01 vs paragon bi plaċebo jew b'MTX</p> <p><sup>l</sup> upadacitinib nominali p&lt;0.05 vs paragon b'MTX</p> <p>Nota: Id-data ta' ġimġha 48 li nkisbet mill-analiżi tas-sett ta' Analiżi Shih (FAS - <i>Full Analysis set</i>) minn grupp li ntgħazel b'mod każwali permezz tal-Imputazzjoni tal-Persuni li Ma Wrewx Rispons</p>											

### Rispons radjugrafiku

L-inibizzjoni tal-progressjoni tal-ħsara strutturali fil-ġogi ġiet 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-ġimġha 24/26 u l-ġimġha 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 bħala monoterapija imqabbla ma' MTX f'SELECT-EARLY (Tabella 6). Analiżi tal-punteġġi tal-erożjoni u tat-tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi kienu konsistenti mal-punteġġi globali. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr progressjoni radjugrafika (bidla f'mTSS ≤ 0) kien oġġa b'mod sinifikanti b'upadacitinib 15 mg fiż-żewġ studji. L-inibizzjoni tal-progressjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi nżammet sa ġimġha 96 fiż-żewġ studji għall-pazjenti li baqgħu fuq it-trattament allokat originarjament tagħhom b'upadacitinib 15 mg (abbażi tar-riżultati disponibbli minn 327 pazjent f'SELECT-COMPARE u 238 pazjent f'SELECT-EARLY).

### Tabella 6 Bidliet radjugrafiċi

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

*Rispons tal-funzjoni fiżika u riżultati relatati mas-saħħa*

It-trattament b'upadacitinib 15 mg, waħdu jew flimkien ma' csDMARDs, irriżulta f'titjib akbar b'mod sinifikanti fil-funzjoni fiżika meta mqabbel mal-komparaturi kollha kif imkejje mill-HAQ-DI (ara Tabella 7). It-titjib f'HAQ-DI nżamm tul 3 snin għal pazjenti li baqgħu fuq it-trattament allokati orġinarjament 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<sup>a,b</sup>**

Studju	SELECT EARLY Qatt ma rëview 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
Puntegġ 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 <sup>c</sup> /14 <sup>d</sup>	-0.5	-0.8 <sup>h</sup>	-0.3	-0.7 <sup>g</sup>	-0.3	-0.6 <sup>g</sup>	-0.3	-0.6 <sup>g,i</sup>	-0.5	-0.2	-0.4 <sup>g</sup>
Ġimgħa 24 <sup>e</sup> /26 <sup>f</sup>	-0.6	-0.9 <sup>g</sup>					-0.3	-0.7 <sup>h,i</sup>	-0.6		
Taqsiriet: ADA = adalimumab; HAQ-DI = Indici tad-Dizabilità tal-Kwestjonarju tal-Evalwazzjoni tas-Saħħa; IR = persuna li ma rrispondietx b'mod adegwat; MTX = methotrexate; PBO = plaċebo; UPA = upadacitinib											
<sup>a</sup> Id-data murija hi l-medja											
<sup>b</sup> Indici tad-Dizabilità tal-Kwestjonarju tal-Evalwazzjoni tas-Saħħa: 0=l-aqwa, 3=l-agħar; 20 mistoqsija; 8 kategoriji: il-ħila li tibes u tieħu ħsieb tiegħek innifsek, kif tqum, tiekol, mixi, iġjene, meta tipprova tilhaq biex taqbad xi haġa, kif taqbad xi haġa, u attivitajiet.											
<sup>c</sup> SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND											
<sup>d</sup> SELECT-MONOTHERAPY											
<sup>e</sup> SELECT-EARLY											
<sup>f</sup> SELECT-COMPARE											
<sup>g</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità $p \leq 0.001$ vs paragun bi plaċebo jew b'MTX											
<sup>h</sup> upadacitinib nominali $p \leq 0.001$ vs paragun bi plaċebo jew b'MTX											
<sup>i</sup> upadacitinib nominali $p \leq 0.01$ vs paragun 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-ġogi fil-ghodu meta mqabbel ma' placebo jew MTX.

Fl-istudji kliniċi, il-pazjenti ttrattati b'upadacitinib irrappurtaw titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja rrapportata mill-pazjent, kif imkejla mis-Sommarju tal-Komponent Fiziku tal-Istharrig tas-Sahħa 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-ġheja, kif imkejjel mill-Evalwazzjoni Funzjonali tal-puntegġ tat-Terapija għal Mard Kroniku u l-Ġheja (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' Fazi 3, b'aktar minn ċentru wieħed li fihom il-partecipanti ntgħazlu 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 ġogi sensitivi u mill-inqas 3 ġogi minfuħin, u psorjasi tal-plakka attiva jew storja medika ta' psorjasi tal-plakka. Għaż-żewġ studji, il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ACR20 f'gimgha 12.

SELECT-PsA 1 kienet prova ta' 24 ġimgha 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 irċiew MTX fl-istess hin biss; u 311-il pazjent (18%) kienu fuq monoterapija. Il-pazjenti rċiew upadacitinib 15 mg jew 30 mg darba kuljum, adalimumab, jew placebo. F'gimgha 24, il-pazjenti kollha li ntgħazlu b'mod każwali biex jirċiewu 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 ġimgha 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 irċiew MTX fl-istess hin biss; u 345 (54%) pazjent kienu fuq monoterapija. Il-pazjenti rċiew upadacitinib 15 mg jew 30 mg darba kuljum jew placebo. F'gimgha 24, il-pazjenti kollha li ntgħazlu b'mod każwali biex jirċiewu 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-placebo f'gimgha 12 (Tabella 8). Iż-żmien sal-bidu tal-effikaċja kien mgħagġel 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 sensitivi/juġgħu u minfuħin, evalwazzjoni globali tal-pazjent u tat-tabib, HAQ-DI, evalwazzjoni tal-uġiġh, u hsCRP meta mqabbla mal-placebo.

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 aħharin 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 ( $\leq 1$  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
<b>ACR20, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)</b>					
Ġimgħa 12	36 (32, 41)	71 (66, 75) <sup>f</sup>	65 (61, 70)	24 (18, 30)	57 (50, 64)
Differenza mill-plaċebo (CI ta' 95%)	35 (28, 41) <sup>d,e</sup>		-	33 (24, 42) <sup>d,e</sup>	
Ġimgħa 24	45 (40, 50)	73 (69, 78)	67 (63, 72)	20 (15, 26)	59 (53, 66)
Ġimgħa 56		74 (70, 79)	69 (64, 73)		60 (53, 66)
<b>ACR50, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)</b>					
Ġimgħa 12	13 (10, 17)	38 (33, 42)	38 (33, 42)	5 (2, 8)	32 (26, 38)
Ġimgħa 24	19 (15, 23)	52 (48, 57)	44 (40, 49)	9 (6, 13)	38 (32, 45)
Ġimgħa 56		60 (55, 64)	51 (47, 56)		41 (34, 47)
<b>ACR70, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)</b>					
Ġimgħa 12	2 (1, 4)	16 (12, 19)	14 (11, 17)	1 (0, 1)	9 (5, 12)
Ġimgħa 24	5 (3, 7)	29 (24, 33)	23 (19, 27)	1 (0, 2)	19 (14, 25)
Ġimgħa 56		41 (36, 45)	31 (27, 36)		24 (18, 30)
<b>MDA, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)</b>					
Ġimgħa 12	6 (4, 9)	25 (21, 29)	25 (21, 29)	4 (2, 7)	17 (12, 22)
Ġimgħa 24	12 (9, 15)	37 (32, 41) <sup>e</sup>	33 (29, 38)	3 (1, 5)	25 (19, 31) <sup>e</sup>
Ġimgħa 56		45 (40, 50)	40 (35, 44)		29 (23, 36)
<b>Rizoluzzjoni tal-entesite (LEI=0), % ta' pazjenti (CI ta' 95%)<sup>a</sup></b>					
Ġimgħa 12	33 (27, 39)	47 (42, 53)	47 (41, 53)	20 (14, 27)	39 (31, 47)
Ġimgħa 24	32 (27, 39)	54 (48, 60) <sup>e</sup>	47 (42, 53)	15 (9, 21)	43 (34, 51)
Ġimgħa 56		59 (53, 65)	54 (48, 60)		43 (34, 51)
<b>Rizoluzzjoni tad-daktilite (LDI=0), % ta' pazjenti (CI ta' 95%)<sup>b</sup></b>					
Ġimgħa 12	42 (33, 51)	74 (66, 81)	72 (64, 80)	36 (24, 48)	64 (51, 76)
Ġimgħa 24	40 (31, 48)	77 (69, 84)	74 (66, 82)	28 (17, 39)	58 (45, 71)
Ġimgħa 56		75 (68, 82)	74 (66, 82)		51 (38, 64)
<b>PASI75, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)<sup>c</sup></b>					
Ġimgħa 16	21 (16, 27)	63 (56, 69) <sup>e</sup>	53 (46, 60)	16 (10, 22)	52 (44, 61) <sup>e</sup>
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)

Studju	SELECT-PsA 1 DMARD-IR mhux bijoloġika			SELECT-PsA 2 bDMARD-IR	
	PASI90, % ta' pazjenti (CI ta' 95%) <sup>c</sup>				
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'  $\geq 20\%$  (jew ta'  $\geq 50\%$  jew ta'  $\geq 70\%$ ) skont il-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija; ADA = adalimumab; bDMARD = medicina bijoloġika antirewmatika li timmodifika l-marda; IR = persuna b'rispons mhux adegwat; MDA = attività minima tal-marda; PASI75 (jew 90) = titjib ta'  $\geq 75\%$  (jew  $\geq 90\%$ ) 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 *data* nieqsa fil-ġimgħa tal-evalwazzjoni tnizżlu bhala li ma kellhomx rispons fl-analiżi. Għall-MDA, ir-riżoluzzjoni tal-entesite, u r-riżoluzzjoni ta' daktilite f' ġimgħa 24/56, l-individwi li nġhataw trattament ta' salvataġġ f' ġimgħa 16 tnizżlu bhala li ma kellhomx rispons fl-analiżi.

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> 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)

<sup>c</sup> F'pazjenti bi psorjasi b'BSA ta'  $\geq 3\%$  fil-linja bażi (n=211, 214, u 211, rispettivament, għal SELECT-PsA 1 u n=131 u 130, rispettivament, għal SELECT-PsA 2)

<sup>d</sup> punt aħhari primarju

<sup>e</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità  $p \leq 0.001$  vs paragon bi plaċebo

<sup>f</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità  $p \leq 0.001$  vs paragon b'adalimumab (test ta' nuqqas ta' inferjorità)

### Rispons radjugrafiku

F' SELECT-PsA 1, l-inibizzjoni tal-progressjoni ta' hsara strutturali giet evalwata b' mod radjugrafiku u espressa bhala l-bidla mil-linja bażi fil-Punteġġ Sharp Totali modifikat (mTSS - *modified Total Sharp Score*) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ ta' erożjoni u l-punteġġ 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-hsara strutturali fil-ġogi meta mqabbla mal-plaċebo f' ġimgħa 24 (Tabella 9). Il-punteġġi tal-erożjoni u tat-tidjiq tal-ispazju bejn il-ġogi kienu konsistenti mal-punteġġi globali. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr progressjoni radjugrafika (bidla f' mTSS ta'  $\leq 0.5$ ) kien oghla b' upadacitinib 15 mg meta mqabbel mal-plaċebo f' ġimgħa 24.

**Tabella 9 Bidliet radjugrafiċi f' SELECT-PsA 1**

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

Taqsiriet: ADA = adalimumab; PBO = plaċebo; UPA= upadacitinib

<sup>a</sup> Id-*data* tal-plaċebo kollha f' ġimgħa 56 li nkisbet permezz ta' ekstrapolazzjoni lineari

<sup>b</sup> L-ebda progressjoni, definita bhala bidla f' mTSS ta'  $\leq 0.5$

<sup>c</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità  $p \leq 0.001$  vs paragon bi plaċebo

### *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-plaċebo (-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-plaċebo (-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-plaċebo 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-plaċebo 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-Ispondilite bl-Ankilozi ta' Bath (BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) meta mqabbla mal-plaċebo 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-plaċebo 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-plaċebo 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 oghla tal-proteina C-reattiva (CRP) (iddefiniti bhala > 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-Ispondilite bl-Ankilozi ta' Bath (BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ta'  $\geq 4$ , u punteġġ ta' Valutazzjoni tal-Pazjent tal-Uġiġh fid-Dahari Totali ta'  $\geq 4$  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 plaċebo. F'gimgha 52, il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo nqalbu għal upadacitinib 15 mg darba kuljum. Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons tal-Valutazzjoni tas-Sočjetà Internazzjonali tal-Ispondiloartrite 40 (ASAS40 - *Assessment of SpondyloArthritis international Society 40*) f'gimgha 14. L-istudju kien jinkludi estensjoni fit-tul sa sentejn. S'issa, hija disponibbli u qed tiġi ppreżentata biss *data* dwar l-effikaċja sa' gimgha 14.

*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' ġimġha 14 (Tabella 10).

Kienet osservata differenza numerika bejn il-gruppi tat-trattament f' kull punt taż-żmien minn ġimġha 2 sa ġimġha 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 ieħor tal-attività tal-marda, inkluż hsCRP, meta mqabbla mal-plaċebo f' ġimġha 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
<b>ASAS40, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)<sup>a</sup></b>		
Ġimġha 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) <sup>b</sup>	
<b>ASAS20, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)<sup>a</sup></b>		
Ġimġha 14	43.8 (36.0, 51.5)	66.7 (59.3, 74.1) <sup>b</sup>
<b>Remissjoni Parzjali tal-ASAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)</b>		
Ġimġha 14	7.6 (3.5, 11.8)	18.6 (12.5, 24.7) <sup>c</sup>
<b>BASDAI 50, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)</b>		
Ġimġha 14	22.1 (15.5, 28.6)	42.3 (34.6, 50.1) <sup>b</sup>
<b>Bidla mil-linja bażi f*ASDAS-CRP (CI ta' 95%)</b>		
Ġimġha 14	-0.71 (-0.85, -0.56)	-1.36 (-1.50, -1.21) <sup>b</sup>
<b>Marda Inattiva ta' ASDAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)</b>		
Ġimġha 14	5.2 (1.7, 8.7)	14.1 (8.6, 19.6) <sup>c</sup>
<b>Attività Baxxa tal-Marda ta' ASDAS, % ta' pazjenti (CI ta' 95%)</b>		
Ġimġha 14	18.3 (12.2, 24.4)	42.3 (34.6, 50.1) <sup>b</sup>
<p>Taqsiriet: ASAS20 (jew ASAS40) = titjib fil-Valutazzjoni tas-Socjetà Internazzjonali tal-Ispondiloartrite ta' ≥20% (jew ≥40%); ASDAS-CRP = Proteina C-Reattiva tal-Puntegġ ta' Attività tal-Marda tal-Ispondilite bl-Ankilozi; BASDAI = Indici tal-Attività tal-Marda tal-Ispondilite bl-Ankilozi ta' Bath; PBO = plaċebo; UPA= upadacitinib</p> <p><sup>a</sup> Rispons ASAS20 (ASAS40) huwa ddefinit bhala 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-agħar fil-qasam potenzjali li jifdal (definit bhala qlib għall-agħar ta' ≥ 20% u ≥ unità għal ASAS20 jew definit bhala qlib għall-agħar ta' &gt; 0 unitajiet għal ASAS40).</p> <p><sup>b</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p ≤ 0.001 vs paragun bi plaċebo</p> <p><sup>c</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità p ≤ 0.01 vs paragun bi plaċebo</p> <p>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 mħallta għall-analizi ta' kejl ripetut.</p>		

### *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-plaċebo kif evalwata mill-BASFI f'gimgha 14.

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

### *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-plaċebo.

### *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-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, multicentriċi u kkontrollati bil-plaċebo 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'  $\geq 4$  u l-punteġġ ta' Valutazzjoni tal-Pazjent tal-Uġigh fid-Dahar Totali ta'  $\geq 4$ . Iz-żewġ studji kienu jinkludu estensjoni fit-tul sa sentejn.

SELECT-AXIS 1 kienet prova ta' 14-il gimgha kkontrollata bil-plaċebo 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 plaċebo. F'gimgha 14, il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo 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 gimgha kkontrollata bil-plaċebo 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 plaċebo. F'gimgha 14, il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo 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



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

Studju	SELECT-AXIS 1 Qatt ma' hadu bDMARD		SELECT-AXIS 2 (AS) bDMARD-IR	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg
Grupp ta' Trattament				
<p><sup>a</sup> Rispons ASAS20 (ASAS40) huwa ddefinit bhala itjib ta' <math>\geq 20\%</math> (<math>\geq 40\%</math>) u titjib assolut mil-linja baži ta' <math>\geq 1</math> (<math>\geq 2</math>) unità(jiet) (medda 0 sa 10) f'<math>\geq 3</math> 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' <math>\geq 20\%</math> u <math>\geq</math> unità għal ASAS20 jew definit bhala qlib għall-agħar ta' <math>&gt;0</math> unitajiet għal ASAS40).</p> <p><sup>b</sup> punt aħhari primarju</p> <p><sup>c</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità <math>p \leq 0.001</math> vs paragun bi placebo</p> <p><sup>d</sup> upadacitinib ikkontrollat għall-multipliċità <math>p \leq 0.01</math> vs paragun bi placebo</p> <p><sup>e</sup> paragun mhux ikkontrollat għall-multipliċità</p> <p><sup>f</sup> analiżi post-hoc għal SELECT-AXIS 1, mhux ikkontrollata għall-multipliċità</p> <p>Għall-punti aħharin binarji, ir-riżultati ta' ġimgħa 14 huma bbażati 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 aħharin kontinwi, ir-riżultati ta' ġimgħa 14 huma bbażati fuq il-bidla medja tal-inqas kwadri mil-linja baži bl-użu ta' mudelli mħallta għall-analiżi ta' kejl ripetut.</p>				

F'SELECT-AXIS 1, l-effikaċja nżammet tul sentejn kif evalwata mill-punti aħharin ipprezentati 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.

F'SELECT-AXIS 1, 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.

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.

#### *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-Puntegġ tal-Entesite ta' Spondilite bl-Ankilozi ta' Maastricht (MASSES - *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) f'ġimgħa 14.

#### *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.

#### *Kejl oġġettiv tal-infjammazzjoni*

Is-sinjali ta' infjammazzjoni ġew evalwati b'MRI u espressi bhala bidla mil-linja baži fil-puntegġ SPARCC għas-sinsla. Fiż-żewġ studji f'ġimgħa 14, ġie osservat titjib sinifikanti fis-sinjali ta'

infjammazzjoni fis-sinistra f'pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg meta mqabbla mal-placebo. F'SELECT-AXIS 1, it-titjib fl-infjammazzjoni kif evalwat mill-MRI nżamm tul sentejn.

### *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 wieħed li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind (MEASURE UP 1, MEASURE UP 2 u AD UP) f'total ta' 2,584 pazjent (ta' 12-il sena u aktar). Upadacitinib ġie evalwat fi 344 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  $\geq 3$  fl-evalwazzjoni globali tal-AD (eritema, ebusija/żvilupp ta' papuli, u tnixxija/iffurmar ta' qxur) fuq skala ta' severità dejjem tiżdid minn 0 sa 4, punteġġ tal-Indiċi tal-Erja u s-Severità tal-Ekżema (EASI - *Eczema Area and Severity Index*) ta'  $\geq 16$  (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-ġimgha tal-Iskala ta' Klassifikazzjoni Numerika (NRS - *Numerical Rating Scale*) tal-Agħar Ħakk  $\geq 4$ .

Fit-tliet studji kollha, il-pazjenti rċevew dozi ta' upadacitinib darba kuljum ta' 15 mg, 30 mg, jew l-ekwivalenti fi placebo għal 16-il ġimgha. 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 intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu upadacitinib kellhom ikomplu jirċievu l-istess doża sa ġimgha 260. Il-pazjenti fil-grupp tal-placebo reġġu ntgħażlu b'mod każwali bi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu upadacitinib 15 mg jew 30 mg sa ġimgha 260.

### *Karatteristiċi fil-linja bażi*

Fl-istudji 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-Agħar Ħakk 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-Agħar Ħakk 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)*

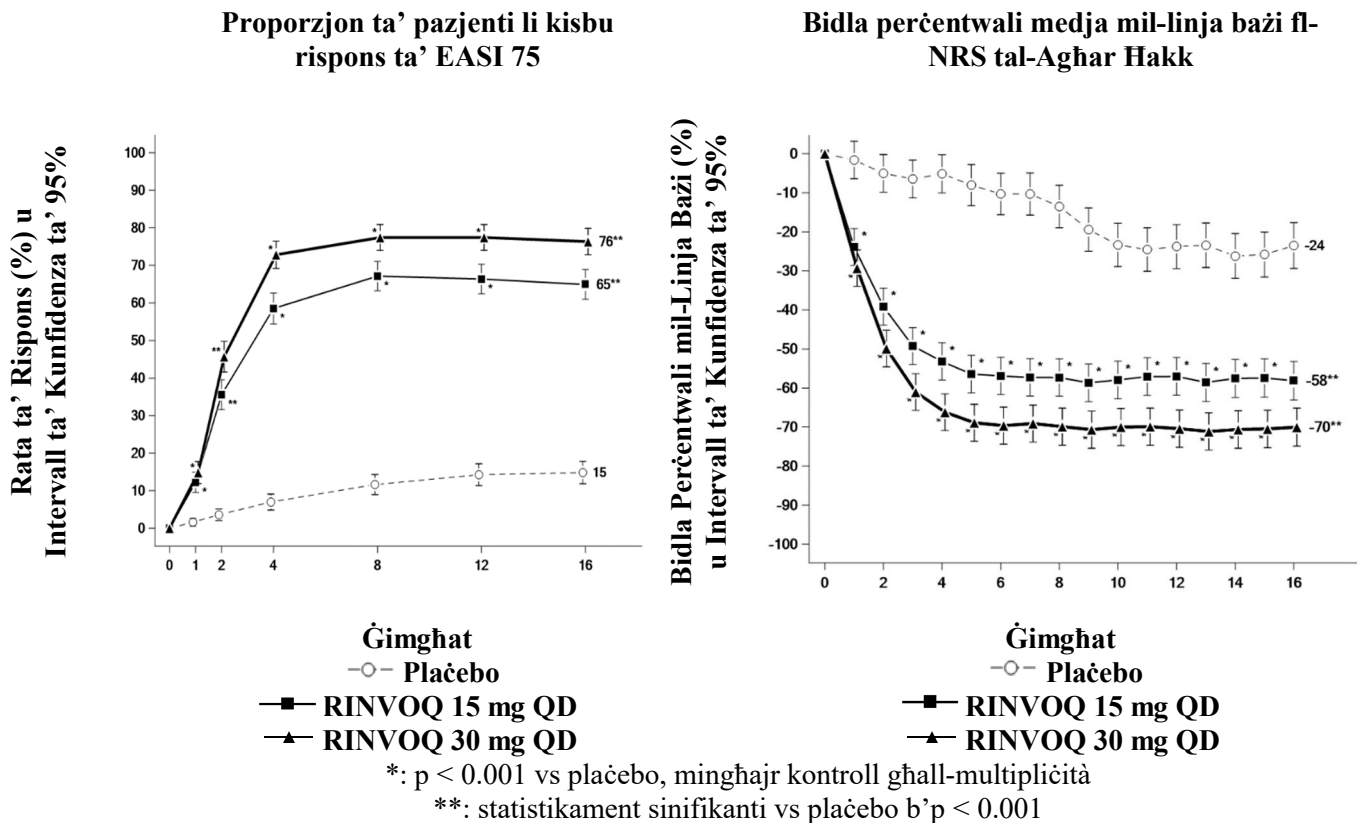
Proporzjon akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg jew 30 mg kisbu vIGA-AD 0 jew 1, EASI 75, jew titjib ta'  $\geq 4$  punti fl-NRS tal-Agħar Ħakk meta mqabbla mal-placebo f'ġimgha 16. Inkiseb ukoll titjib rapidu fl-ikklerjar tal-ġilda u l-ħakk (ara Tabella 12).

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

**Tabella 12** Riżultati tal-effikaċja ta' upadacitinib

Studju	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2			AD UP		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS	UPA 30 mg + TCS
Grupp ta' Trattament									
Numru ta' individwi magħżula b'mod każwali	281	281	285	278	276	282	304	300	297
<b>Punti ahharin f'ġimgha 16, % b'rispons (CI ta' 95%)</b>									
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup> (koprimarju)	8 (5.12)	48 <sup>d</sup> (42.54)	62 <sup>d</sup> (56.68)	5 (2.7)	39 <sup>d</sup> (33.45)	52 <sup>d</sup> (46.58)	11 (7.14)	40 <sup>d</sup> (34.45)	59 <sup>d</sup> (53.64)
EASI 75 <sup>a</sup> (koprimarju)	16 (12.21)	70 <sup>d</sup> (64.75)	80 <sup>d</sup> (75.84)	13 (9.17)	60 <sup>d</sup> (54.66)	73 <sup>d</sup> (68.78)	26 (21.31)	65 <sup>d</sup> (59.70)	77 <sup>d</sup> (72.82)
EASI 90 <sup>a</sup>	8 (5.11)	53 <sup>d</sup> (47.59)	66 <sup>d</sup> (60.71)	5 (3.8)	42 <sup>d</sup> (37.48)	58 <sup>d</sup> (53.64)	13 (9.17)	43 <sup>d</sup> (37.48)	63 <sup>d</sup> (58.69)
EASI 100 <sup>a</sup>	2 (0.3)	17 <sup>d</sup> (12.21)	27 <sup>d</sup> (22.32)	1 (0.2)	14 <sup>d</sup> (10.18)	19 <sup>d</sup> (14.23)	1 (0.3)	12 <sup>c</sup> (8.16)	23 <sup>d</sup> (18.27)
NRS tal-Agħar Ħakk <sup>c</sup> (titjib ta' ≥ 4 punti)	12 (8.16)	52 <sup>d</sup> (46.58)	60 <sup>d</sup> (54.66)	9 (6.13)	42 <sup>d</sup> (36.48)	60 <sup>d</sup> (54.65)	15 (11.19)	52 <sup>d</sup> (46.58)	64 <sup>d</sup> (58.69)
<b>Punti ahharin ta' bidu bikri, % b'rispons (CI ta' 95%)</b>									
EASI 75 <sup>a</sup> (Ġimgha 2)	4 (1.6)	38 <sup>d</sup> (32.44)	47 <sup>d</sup> (42.53)	4 (1.6)	33 <sup>d</sup> (27.39)	44 <sup>d</sup> (38.50)	7 (4.10)	31 <sup>d</sup> (26.36)	44 <sup>d</sup> (38.50)
NRS tal-Agħar Ħakk (titjib ta' ≥ 4 punti f'ġimgha 1) <sup>c,f</sup>	0 (0.1)	15 <sup>d</sup> (11.19)	20 <sup>d</sup> (15.24)	1 (0.2)	7 <sup>d</sup> (4.11)	16 <sup>d</sup> (11.20)	3 (1.5)	12 <sup>d</sup> (8.16)	19 <sup>d</sup> (15.24)
<p>Taqsiriet: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = plaċebo</p> <p>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'Ġimgha 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.</p> <p><sup>a</sup> Abbażi tan-numru ta' individwi magħżula b'mod każwali</p> <p><sup>b</sup> 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</p> <p><sup>c</sup> Riżultati murija fis-sottogrupp ta' pazjenti eliġibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'NRS tal-Agħar Ħakk ≥ 4 fil-linja bażi)</p> <p><sup>d</sup> Statistika sinifikanti vs plaċebo b'<math>p &lt; 0.001</math></p> <p><sup>e</sup> <math>p &lt; 0.001</math> vs plaċebo, mingħajr kontroll għall-multipliċità</p> <p><sup>f</sup> Titjib statistika 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</p>									

**Figura 1** Proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' EASI 75 u bidla perċentwali medja mil-linja bażi fl-NRS tal-Aghar 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-risultati fil-popolazzjoni globali tal-istudju.

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

*Kwalità tal-ħajja/risultati rrappurtati mill-pazjent*

**Tabella 13** Rizultati rrappurtati mill-pazjent ta' upadacitinib f' ġimgha 16

Studju	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg	PBO	UPA 15 mg	UPA 30 mg
Grupp ta' trattament						
Numru ta' individwi magħżula b' mod każwali	281	281	285	278	276	282
<b>% b' rispons (CI ta' 95%)</b>						
ADerm-SS Uġiġħ fil-Ġilda (titjib ta' $\geq 4$ punti) <sup>a</sup>	15 (10.20)	54 <sup>c</sup> (47.60)	63 <sup>c</sup> (57.69)	13 (9.18)	49 <sup>c</sup> (43.56)	65 <sup>c</sup> (59.71)
ADerm-IS Irqad (titjib ta' $\geq 12$ -il punt) <sup>a,b</sup>	13 (9.18)	55 <sup>c</sup> (48.62)	66 <sup>c</sup> (60.72)	12 (8.17)	50 <sup>c</sup> (44.57)	62 <sup>c</sup> (56.69)
DLQI 0/1 <sup>c</sup>	4 (2.7)	30 <sup>c</sup> (25.36)	41 <sup>c</sup> (35.47)	5 (2.7)	24 <sup>c</sup> (19.29)	38 <sup>c</sup> (32.44)

Studju	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
HADS Ansjetà < 8 u HADS Depressjoni < 8 <sup>d</sup>	14 (8.20)	46 <sup>e</sup> (37.54)	49 <sup>e</sup> (41.57)	11 (6.17)	46 <sup>e</sup> (38.54)	56 <sup>e</sup> (48.64)
<p>Taqsiriet: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = placebo; DLQI = Dermatology Life Quality Index; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale</p> <p>L-individwi b' medikazzjoni ta' salvataġġ jew b'<i>data</i> nieqsa tqiesu li ma kellhomx rispons.</p> <p>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.</p> <p><sup>a</sup> Riżultati muriġa fis-sottogrupp ta' pazjenti eliġibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'punteġġ tal-evalwazzjoni &gt; MCID fil-linja bażi).</p> <p><sup>b</sup> ADerm-IS Irqad jevalwa d-diffikultà biex wieħed jorqod, l-impatt fuq l-irqad, u l-qawmien mill-irqad matul il-lejl minħabba AD.</p> <p><sup>c</sup> Riżultati muriġa fis-sottogrupp ta' pazjenti eliġibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'DLQI &gt; 1 fil-linja bażi).</p> <p><sup>d</sup> Riżultati muriġa fis-sottogrupp ta' pazjenti eliġibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'HADS Ansjetà ≥ 8 jew HADS Depressjoni ≥ 8 fil-linja bażi).</p> <p><sup>e</sup> Statistika sinifikanti vs placebo b'<math>p &lt; 0.001</math>.</p>						

### *Kolite ulċerattiva*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' upadacitinib kienu evalwati fi tliet studji kliniċi ta' Fazi 3, multicentriċi, double-blind, ikkontrollati bil-placebo: żewġ studji ta' induzzjoni replikati, UC-1 (U-ACHIEVE Induction) u UC-2 (U-ACCOMPLISH), u studju ta' manteniment UC-3 (U-ACHIEVE Maintenance).

L-attività tal-marda kienet ibbażata fuq il-punteġġ Mayo adattat (aMS - *adapted Mayo score*, 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, *stool frequency subscore*), sottopunteġġ tal-ħruġ ta' demm fir-rektum (RBS, *rectal bleeding subscore*) u sottopunteġġ tal-endoskopija (ES, *endoscopy subscore*) rivedut b'mod centrali.

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

F'UC-1 u UC-2, 988 pazjent (473 u 515-il pazjent, rispettivament) intgħażlu b'mod każwali għal upadacitinib 45 mg darba kuljum jew placebo għal 8 ġimgħat bi proporzjon ta' allokkazzjoni 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 waħda (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 rċevew il-kortikosteroidi, 1.1% u 0.6% tal-pazjenti rċevew methotrexate u 68% u 69% tal-pazjenti rċevew 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 14 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 14 Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-punti ahharin ghall-effikaċja primarji u sekondarji ewlenin f'gimgha 8 fl-istudji ta' induzzjoni UC-1 u UC-2.**

Punt ahhari	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%)
<b>Remissjoni klinika<sup>a</sup></b>	4.8%	26.1%	21.6%* (15.8, 27.4)	4.1%	33.5%	29.0%* (23.2, 34.7)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	0.4%	17.9%	17.5%	2.4%	29.6%	27.1%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	9.2%	35.2%	26.0%	5.9%	37.5%	31.6%
<b>Rispons kliniku<sup>b</sup></b>	27.3%	72.6%	46.3%* (38.4, 54.2)	25.4%	74.5%	49.4%* (41.7, 57.1)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	12.8%	64.4%	51.6%	19.3%	69.4%	50.1%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	42.1%	81.8%	39.7%	31.8%	79.8%	48.0%
<b>Fejġan tal-mukuża<sup>c</sup></b>	7.4%	36.3%	29.3%* (22.6, 35.9)	8.3%	44.0%	35.1%* (28.6, 41.6)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	1.7%	27.0%	25.3%	4.8%	37.1%	32.3%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	13.2%	46.8%	33.6%	12.0%	51.2%	39.2%
<b>Fejġan istoloġiku- endoskopiku tal- mukuża<sup>d</sup></b>	6.6%	30.1%	23.7%* (17.5, 30.0)	5.9%	36.7%	30.1%* (24.1, 36.2)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	1.4%	22.7%	21.3%	4.6%	30.7%	26.1%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	11.8%	38.2%	26.4%	7.2%	42.9%	35.7%
<b>Fejġan tal-mukuża fil- fond<sup>e</sup></b>	1.3%	10.7%	9.7%* (5.7, 13.7)	1.7%	13.5%	11.3%* (7.2, 15.3)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	0	6.5%	6.5%	1.1%	9.2%	8.1%

Punt ahhari	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%)
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	2.6%	15.4%	12.8%	2.4%	17.9%	15.5%

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

<sup>+</sup>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%)

<sup>a</sup> Skont aMS: SFS ≤ 1 u mhux aktar mil-linja bażi, RBS = 0, ES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà

<sup>b</sup> Skont aMS: tnaqqis ta' ≥ 2 punti u ≥ 30% mil-linja bażi u tnaqqis fl-RBS ta' ≥ 1 mil-linja bażi jew RBS assolut ≤ 1.

<sup>c</sup> ES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà

<sup>d</sup> ES ≤ 1 mingħajr frijabbiltà u puntegġ 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.)

<sup>e</sup> ES = 0, puntegġ 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-puntegġ 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 daħlu f'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-analiżi 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 plaċebo darba kuljum għal sa 52 ġimgħa.



Il-punt ahhari primarju kien ir-remissjoni klinika skont aMS f'gimgha 52. Tabella 15 turi l-punti ahharin sekondarji ewlenin inkluż il-manteniment tar-remissjoni klinika, ir-remissjoni klinika hielsa mill-kortikosteroidi, 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 ahharin għall-effikaċja primarji u sekondarji ewlenin f'gimgha 52 fl-istudju ta' manteniment UC-3.**

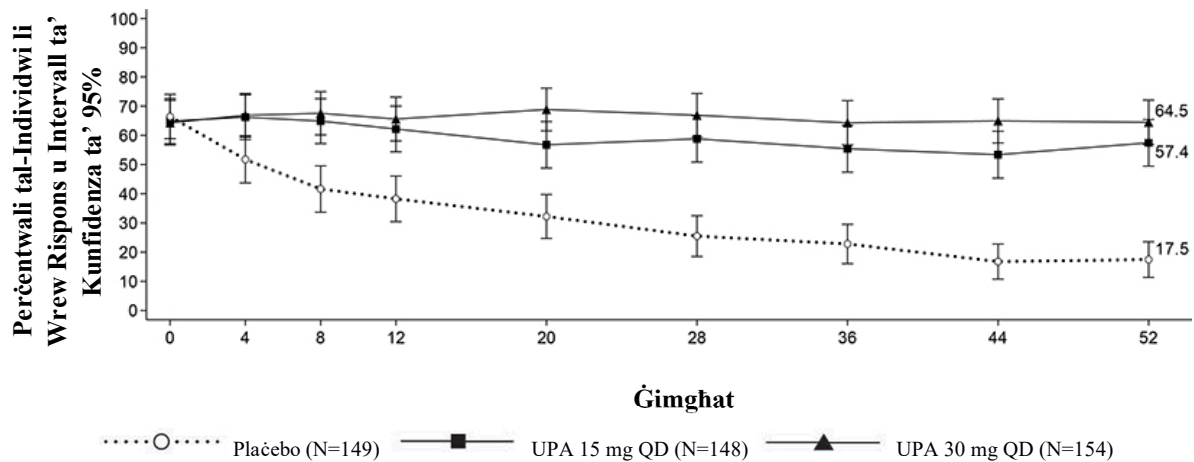
	<b>PBO N=149</b>	<b>UPA 15 mg N=148</b>	<b>UPA 30 mg N=154</b>	<b>Differenza fit-trattament 15 mg vs. PBO (CI ta' 95%)</b>	<b>Differenza fit-trattament 30 mg vs. PBO (CI ta' 95%)</b>
<b>Remissjoni klinika<sup>a</sup></b>	12.1%	42.3%	51.7%	30.7%* (21.7, 39.8)	39.0%* (29.7, 48.2)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	7.5%	40.5%	49.1%	33.0%	41.6%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	17.6%	43.9%	54.0%	26.3%	36.3%
<b>Manteniment tar-remissjoni klinika<sup>b</sup></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%
<b>Remissjoni klinika hielsa mill-kortikosteroidi<sup>c</sup></b>	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%
<b>Fejqan tal-mukuża<sup>d</sup></b>	14.5%	48.7%	61.6%	34.4%* (25.1, 43.7)	46.3%* (36.7, 55.8)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	7.8%	43.3%	56.1%	35.5%	48.3%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	22.5%	53.6%	66.6%	31.1%	44.1%
<b>Fejqan istoloġiku- endoskopiku tal-mukuża<sup>e</sup></b>	11.9%	35.0%	49.8%	23.8%* (14.8, 32.8)	37.3%* (27.8, 46.8)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	5.2%	32.9%	47.6%	27.7%	42.4%
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	20.0%	36.9%	51.8%	16.9%	31.8%
<b>Fejqan tal-mukuża fil-fond<sup>f</sup></b>	4.7%	17.6%	19.0%	13.0%* (6.0, 20.0)	13.6%* (6.6, 20.6)
Falliment bijoloġiku preċedenti <sup>+</sup>	2.5%	17.2%	16.1%	14.7%	13.6%

	<b>PBO N=149</b>	<b>UPA 15 mg N=148</b>	<b>UPA 30 mg N=154</b>	<b>Differenza fit-trattamento 15 mg vs. PBO (CI ta' 95%)</b>	<b>Differenza fit-trattamento 30 mg vs. PBO (CI ta' 95%)</b>
Mingħajr falliment bijoloġiku preċedenti <sup>†</sup>	7.5%	18.0%	21.6%	10.6%	14.2%
<p>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 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.</p> <p><sup>†</sup>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> <p>* <math>p &lt; 0.001</math>, differenza fit-trattamento aġġustata (CI ta' 95%)</p> <p><sup>a</sup> Skont aMS: SFS <math>\leq 1</math> u mhux aktar mil-linja bażi, RBS = 0, ES <math>\leq 1</math> mingħajr frijabbiltà</p> <p><sup>b</sup> Remissjoni klinika skont aMS f'Ġimġha 52 fost pazjenti li kisbu remissjoni klinika fit-tmiem tat-trattament tal-induzzjoni.</p> <p><sup>c</sup> Remissjoni klinika skont aMS f'Ġimġha 52 u ħielsa mill-kortikosteroidi għal <math>\geq 90</math> jum immedjatament qabel Ġimġha 52 fost pazjenti li kisbu remissjoni klinika fit-tmiem tat-trattament tal-induzzjoni.</p> <p><sup>d</sup> ES <math>\leq 1</math> mingħajr frijabbiltà</p> <p><sup>e</sup> ES <math>\leq 1</math> mingħajr frijabbiltà u punteġġ ta' Geboes ta' <math>\leq 3.1</math> (li jindikaw infiltrazzjoni tan-newtrofili f' <math>&lt; 5\%</math> tal-kripti, l-ebda qerda tal-kripti u l-ebda erożjonijiet, ulċerazzjonijiet jew tessut tal-granulazzjoni).</p> <p><sup>f</sup> ES = 0, punteġġ ta' Geboes ta' <math>&lt; 2</math> (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).</p>					

### Sintomi tal-marda

Ir-remissjoni sintomatika skont il-paMS, definita bħala SFS ta'  $\leq 1$  u RBS = 0, inkisbet maż-żmien sa ġimġha 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-placebo 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-placebo 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'  $\leq 1$  minghajr frijabbiltà) deher fi proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti ttrattati b'upadacitinib 15 mg u 30 mg darba kuljum meta mqabbel mal-placebo (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-placebo. Ġie osservat titjib fil-punteġġi tal-4 dominji kollha: sintomi sistemici (inkluż għeja), funzjoni soċjali, funzjoni emozzjonali u sintomi tal-musrana (inkluż uġiġħ 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-placebo 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 placebo, rispettivament.

### Il-marda ta' Crohn

L-effikaċja u s-sigurtà ta' upadacitinib kienu evalwati fi tliet studji ta' Fazi 3, ikkontrollati bil-placebo, 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 aħħarin 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 bhala frewkenza medja ta' ppurgar artab ħafna jew likwidu ta' kuljum (SF) ta'  $\geq 4$  u/jew punteġġ medju ta' wġiġħ addominali ta' kuljum (APS, *abdominal pain score*) ta'  $\geq 2$ , u Punteġġ

Endoskopiku Semplici rivedut b'mod ċentrali għal CD (SES-CD, *Simple Endoscopic Score for CD*) ta'  $\geq 6$ , jew  $\geq 4$  għal mard tal-ilju iżolat, hliet 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 placebo għal 12-il ġimgħa 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 wahda 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 wahda 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' ġimgħa 4.

Iż-żewġ studji inkludew perjodu ta' trattament estiż ta' 12-il ġimgħa 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 hafna jew likwidu ta' kuljum u/jew tnaqqis ta'  $\geq 30\%$  f'APS medju ta' kuljum u mhux aktar mil-linja bażi) f' ġimgħa 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' ġimgħa 12 meta mqabbel ma' placebo (Tabella 16). Il-bidu tal-effikaċja seħħ f'qasir żmien u nkiseb sa minn ġimgħa 2 (Tabella 16).

Fiz-żewġ studji, il-pazjenti li kienu qed jirċievu upadacitinib 45 mg esperjenzaw titjib akbar b'mod sinifikanti mil-linja bażi fl-għeja, kif imkejje mill-puntegġ FACIT-F f' ġimgħa 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' ġimgħa 12 meta mqabbel ma' placebo (Tabella 16). 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 16 Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-punti ahharin tal-effikaċja primarji u addizzjonali fl-istudji ta' induzzjoni CD-1 u CD-2**

Studju	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	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%)
<b>Punti Ahharin Ko-primarji f'Ġimgha 12</b>						
<b>Remissjoni klinika<sup>a</sup></b>	14%	40%	26% (19, 33) <sup>*</sup>	22%	51%	29% (21, 36) <sup>*</sup>
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)
<b>Rispons endoskopiku<sup>b</sup></b>	4%	35%	31% (25, 37) <sup>*</sup>	13%	46%	33% (26, 40) <sup>*</sup>
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)
<b>Punti Ahharin Addizzjonali f'Ġimgha 12</b>						
<b>Remissjoni klinika skont CDAI<sup>c</sup></b>	21%	39%	18% (10, 26) <sup>*</sup>	29%	49%	21% (13, 29) <sup>*</sup>
<b>Rispons kliniku (CR- 100)<sup>d</sup></b>	27%	51%	23% (14, 31) <sup>*</sup>	37%	57%	20% (11, 28) <sup>*</sup>
<b>Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi<sup>a,e</sup></b>	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41) <sup>*</sup>	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44) <sup>*</sup>
<b>Remissjoni endoskopika<sup>f</sup></b>	2%	19%	17% (12, 22) <sup>*</sup>	7%	29%	22% (16, 28) <sup>*</sup>
<b>Fejġan tal-mukuża<sup>g</sup></b>	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21) <sup>***</sup>	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25) <sup>***</sup>
<b>Punti Ahharin ta' Bidu Bikri</b>						
<b>Remissjoni klinika f'Ġimgha 4<sup>a</sup></b>	9%	32%	23% (17, 30) <sup>*</sup>	15%	36%	21% (14, 28) <sup>*</sup>
<b>CR-100 f'Ġimgha 2<sup>d</sup></b>	12%	33%	21% (14, 28) <sup>*</sup>	20%	32%	12% (4, 19) <sup>**</sup>

Taqsis: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

<sup>\*</sup> p < 0.001, differenza fit-ttrattament aġġustata (CI ta' 95%)

<sup>\*\*</sup> p < 0.01, differenza fit-ttrattament aġġustata (CI ta' 95%)

<sup>\*\*\*</sup> p nominali < 0.001 tqabbil ta' UPA vs PBO, differenza fit-ttrattament aġġustata (CI ta' 95%)

<sup>a</sup> SF medja ta' kuljum ≤ 2.8 u APS medju ta' kuljum ta' ≤ 1.0 u mhux aktar mil-linja bażi

<sup>b</sup> 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)

<sup>c</sup> CDAI < 150

<sup>d</sup> Tnaqqis ta' mill-inqas 100 punt fis-CDAI mil-linja bażi

<sup>e</sup> Twaqqif tal-isteroidi u kisba tar-remissjoni klinika fost pazjenti fuq l-isteroidi fil-linja bażi

<sup>f</sup> SES-CD  $\leq 4$  u mill-inqas tnaqqis ta' 2 punti kontra l-linja bażi u l-ebda sottopuntegġ  $> 1$  f'xi varjabbli individwali

<sup>g</sup> Sottopuntegġ ta' superfice bl-ulceri SES-CD ta' 0 f'pazjenti b'sottopuntegġ ta' superfice bl-ulceri SES-CD ta'  $\geq 1$  fil-linja bażi

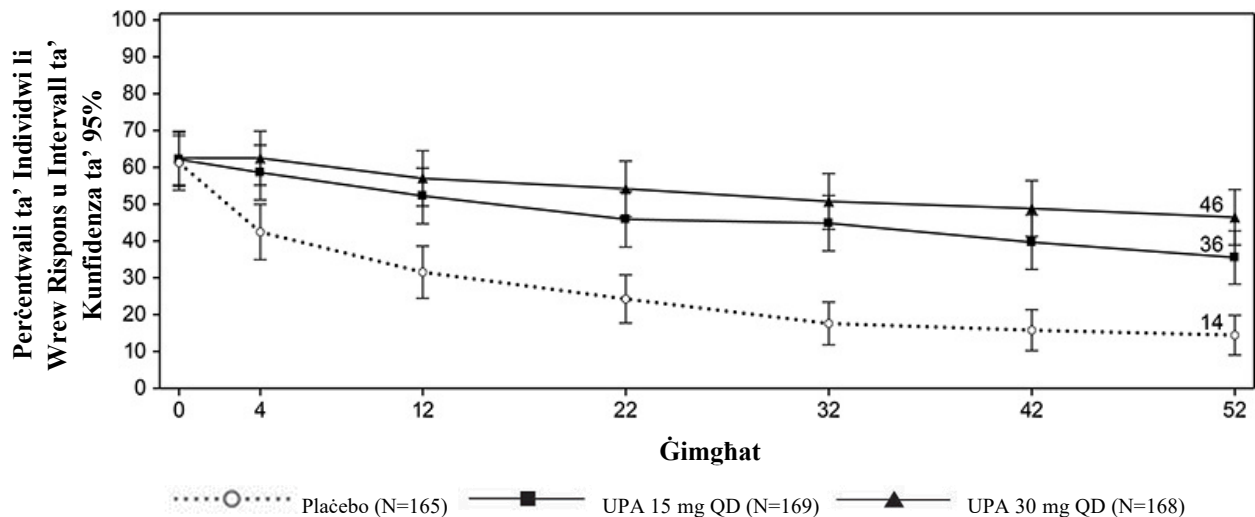
### Studju ta' manteniment (CD-3)

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 17).

**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 tiġib akbar b'mod sinifikanti mil-linja bażi fl-gheja, kif imkejjel mill-puntegġ FACIT-F f'ġimgha 52 meta mqabbel mal-placebo.

**Tabella 17 Il-proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw il-punti aħharin tal-effikaċja primarji u addizzjonali f'ġimgha 52 fl-istudju ta' induzzjoni CD-3**

Grupp ta' Trattament	PBO <sup>+</sup> 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%)
<b>Punti Aħharin Primarji</b>					
Remissjoni klinika <sup>a</sup>	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)

<b>Rispons endoskopiku<sup>b</sup></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)
<b>Punti Ahharin Addizzjonali</b>					
<b>Remissjoni klinika skont CDAI<sup>c</sup></b>	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
<b>Rispons kliniku (CR-100)<sup>d</sup></b>	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
<b>Remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi<sup>a,e</sup></b>	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
<b>Manteniment tar-remissjoni klinika<sup>a,f</sup></b>	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
<b>Remissjoni endoskopika<sup>g</sup></b>	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
<b>Fejqaq tal-mukuża<sup>h</sup></b>	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
<b>Remissjoni b'saħħitha<sup>a,i</sup></b>	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Taqisira: PBO = placebo, UPA = upadacitinib

<sup>+</sup> Il-grupp ta' placebo 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 placebo 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%)

<sup>a</sup> SF medja ta' kuljum ≤ 2.8 u APS medju ta' kuljum ≤ 1.0 u mhux aktar mil-linja bażi

<sup>b</sup> 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)

<sup>c</sup> CDAI < 150

<sup>d</sup> Tnaqqis ta' ≥ 100 punt fis-CDAI mil-linja bażi

<sup>e</sup> 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 bażi 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 hielsa mill-kortikosteroidi għal 90 jum qabel ġimgħa 52 u f'remissjoni klinika

<sup>f</sup> Definita bhala kisba ta' remissjoni klinika f'Ġimgħa 52 f'pazjenti li kisbu remissjoni klinika meta daħlu fl-istudju ta' manteniment

<sup>g</sup> SES-CD ≤ 4 u mill-inqas tnaqqis ta' 2 punti kontra l-linja bażi u l-ebda sottopunteġġ >1 f'xi varjabbli individwali

<sup>h</sup> Sottopunteġġ ta' superfice bl-ulċeri SES-CD ta' 0 f'pazjenti b'sottopunteġġ ta' superfice bl-ulċeri SES-CD ta' ≥ 1 fil-linja bażi

<sup>i</sup> 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) irċievew 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 aħhari ko-primarju ta' rispons endoskopiku f'gimgha 52 meta mqabbel ma' placebo (Tabella 17).

Minbarra l-punti aħharin endoskopici deskritti fit-Tabella 17, 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'gimgha 52. Ir-remissjoni endoskopika minghajr il-kortikosteroidi fost pazjenti li kienu qed jieħdu 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'gimgha 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'gimgha 52.

### Trattament ta' salvataġġ

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

### 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-punteġġ totali tal- Kwestjonarju dwar Mard Infjammatorju tal-Musrana (IBDQ) meta mqabbel mal-placebo. It-titjib deher fl-4 punteġġi tad-dominji kollha: sintomi sistemici (inkluż għeja) u sintomi tal-imsaren (inkluż uġiġħ addominali u urġenza tal-imsaren), kif ukoll funzjonament soċjali u emozzjonali. Il-bidliet mil-linja baži fil-punteġġ totali ta' IBDQ f'gimgha 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-punteġġ totali ta' IBDQ f'gimgha 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' 344 adolexxenti ta' bejn 12 u 17-il sena b' dermatite atopika moderata sa severa ntgħazlu b'mod każwali fit-tliet studji ta' Faži 3 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 topici. L-effikaċja kienet konsistenti bejn l-adolexxenti u l-adulti. Il-profil tas-sigurtà fl-adolexxenti kien generalment simili għal dak fl-adulti, b'żidiet dipendenti fuq id-doża fir-rata ta' xi avvenimenti avversi, inklużi newtopenija u herpes zoster. Fiż-żewġ doži, ir-rata ta' newtopenija żdiedet kemxejn fl-adolexxenti meta mqabbla mal-adulti. Ir-rata ta' herpes zoster fl-adolexxenti fid-doża ta' 30 mg kienet komparabbli ma' dik fl-adulti. Is-sigurtà u l-effikaċja tad-doża ta' 30 mg fl-adolexxenti għadhom qed jiġu investigati.

**Tabella 18 Riżultati tal-effikaċja ta' upadacitinib għall-adolexxenti f'gimgha 16**

Studju	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
	PBO	UPA 15 mg	PBO	UPA 15 mg	PBO + TCS	UPA 15 mg + TCS
Grupp ta' Trattament						
Numru ta' individwi adolexxenti	40	42	36	33	40	39



Studju	MEASURE UP 1		MEASURE UP 2		AD UP	
magħżula b'mod każwali						
<b>% b'rispons (CI ta' 95%)</b>						
vIGA-AD 0/1 <sup>a,b</sup>	8 (0.16)	38 (23.53)	3 (0.8)	42 (26.59)	8 (0.16)	31 (16.45)
EASI 75 <sup>a</sup>	8 (0.17)	71 (58.85)	14 (3.25)	67 (51.83)	30 (16.44)	56 (41.72)
NRS tal-Agħar Ħakk <sup>c</sup> ( <i>tijib ta' ≥ 4 punti</i> )	15 (4.27)	45 (30.60)	3 (0.8)	33 (16.50)	13 (2.24)	42 (26.58)
Taqsiriet: UPA = upadacitinib (RINVOQ); PBO = plaċebo L-individwi b'medikazzjoni ta' salvataġġ jew b' <i>data</i> nieqsa tqiesu li ma kellhomx rispons. <sup>a</sup> Abbażi tan-numru ta' individwi magħżula b'mod każwali <sup>b</sup> Individwu b'rispons kien definit bhala pazjent b'vIGA-AD 0 jew 1 ("ikklerjat" jew "kważi kklerjat") bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fuq skala ordinali ta' 0-4. <sup>c</sup> Riżultati murija fis-sottogrupp ta' pazjenti eligibbli għall-evalwazzjoni (pazjenti b'NRS tal-Agħar Ħakk ≥ 4 fil-linja bażi).						

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini 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 reumatojde, 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. Koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jinkisbu fi żmien 4 ijiem b'akkumulazzjoni minima wara għoti multipli darba kuljum.

### Assorbiment

Wara l-għoti orali ta' formulazzjoni ta' upadacitinib li terħi l-mediċina bil-mod, upadacitinib jiġi assorbit b' $T_{max}$  medjan ta' 2 sa 4 sigħat. L-għoti ta' upadacitinib flimkien ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam, 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-demem kif indikat mil-proporzjon tad-demem 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-metabolit 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-ghoti ta' doża waħda ta' soluzzjoni ta' [<sup>14</sup>C]-upadacitinib li terħi l-mediċina 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 m<sup>2</sup>), moderat (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 30 sa 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), u sever (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' 15 sa 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) rispettivament, mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Is-C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 ġiex evalwata f'pazjenti pedjatriċi b'artrite reumatoidje, 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-adolesxenti ta' bejn 12 u 17-il sena b' dermatite atopika. Il-pożoloġija f'pazjenti adolexxenti li jiżnu bejn 30 kg u < 40 kg ġiet iddeterminata bl-użu tal-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetiċi tal-popolazzjoni.

Il-farmakokinetika ta' upadacitinib f'pazjenti pedjatriċi (< 12-il sena) b' dermatite atopika ma ġiex 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 reumatoidje, artrite psorjatika, spondiloartrite assjali, 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 karċinogeniku fi studji dwar ir-riskju ta' kanċer ta' sentejn f'firien Sprague-Dawley. Upadacitinib ma kienx karċinogeniku fi studju dwar ir-riskju ta' kanċer ta' 26 ġimgħa fi ġrieden transġeniċi CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic.

Upadacitinib ma kienx mutageniku jew ġenotossiku, ibbażat fuq ir-rizultati 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 ġiet osservata żieda fl-inkidenza 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 oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-fliexkun magħluq sewwa.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

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

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

Fliexken tal-HDPE b'dessikant u b'għatu tal-polypropylene f'kartuna li fihom 30 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod.

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

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

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

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

Fliexken tal-HDPE b'dessikant u b'għatu tal-polypropylene f'kartuna li fihom 30 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod.

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

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

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

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

Fliexken tal-HDPE b'dessikant u b'għatu tal-polypropylene f'kartuna li fihom 28 pillola li jerħu l-mediċina bil-mod.

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet 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

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX 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 GHALL-HRUĠ 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- 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 jintlahaq 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 mezz 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 opportunistiċi 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 jintuza 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
- *Riskji ta' infezzjonijiet serji u opportunistiċi, 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 inaqas 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-htieġa li jiġu evitati vaċċini haġja (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 jkun 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 jkun jistgħu jfittxu attenzjoni medika malajr.
- *Riskju ta' malformazzjoni fil-fetu*
  - Lingwaġġ dwar it-teratoġenicità ta' upadacitinib fl-annimali
  - Dettalji dwar kif wiehed inaqas ir-riskju ta' esponiment matul it-tqala għal pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal abbażi ta' dan li ġej: upadacitinib huwa kontraindikata matul it-tqala, pazjenti nisa li jistgħu joħorġu 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 immedjatament jekk jaħsbu li jistgħu jkun 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 oġhla 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 perjodiku 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-plażma b'upadacitinib.
- Lingwaġġ li d-doża ta' 30 mg mhijiex rakkomandata f'ċerti popolazzjonijiet (pazjenti b'indeboliment renali sever u pazjenti li jiehdu inibituri qawwija ta' CYP3A4).
- Lingwaġġ li jenfasizza li għat-trattament għandha tintuża l-inqas doża effettiva ta' upadacitinib.

#### **L-użu upadacitinib fl-adolessenti li għandhom 12-il sena jew aktar**

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

## **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 jieħdu 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 għall-pazjent
- 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.
  - 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 johorġu tqal waqt li jkunu qed jieħdu 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 mgħarraf 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

**ANNEX 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-tehid ta' RINVOQ żur [www.rinvoq.eu](http://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 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/1/19/1404/001

**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-tehid ta' RINVOQ żur [www.rinvoq.eu](http://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 originali 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 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola li jerġu 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 taqşamx il-pillola. Ibla' l-pillola shiġa.**

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ żur [www.rinvoq.eu](http://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/1/19/1404/003

**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**

**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, 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](http://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**

rinqoq 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

49 pillola li jerġu 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 żur [www.rinvoq.eu](http://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**

**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-Flixkun (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

**Tomgħodx, tgħaffiġx 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](http://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 originali u żomm il-flixxkun maghluq tajjeb 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/1/19/1404/002  
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**

rinvok 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 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola li jerġu 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.**

**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 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AbbVic (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-tehid ta' RINVOQ żur [www.rinvoq.eu](http://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 originali 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**

rinvog 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-tehid ta' RINVOQ żur [www.rinvoq.eu](http://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**

rinvog 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 (ghall-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 terġi l-mediċina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti għal 30 mg ta' upadacitinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

49 pillola li jerġu 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.**

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ żur [www.rinvoq.eu](http://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**

rinvog 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 MEDIĊINALI**

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-Flixkun (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 taqşamx il-pillola. Ibla' l-pilloli sħaħ.**

**Tikolx id-dessikant.**

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-tehid ta' RINVOQ żur [www.rinvoq.eu](http://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 originali u żomm il-flixxun maghluq 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**

rinvog 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 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 30 mg ta' upadacitinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola li jerġu l-mediċina 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. 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 (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 jerħu l-mediċina bil-mod  
upadacitinib

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola li jerħu 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 shaħ.**

**Tiblix id-dessikant.**

kodiċi QR biex tiġi inkluża

Għal aktar informazzjoni u appoġġ fuq it-teħid ta' RINVOQ żur [www.rinvoq.eu](http://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 maghluq sewwa 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/1/19/1404/010

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**

T T L E H Ġ S H

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

**Tikketta tal-Flixkun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

RINVOQ 45 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 45 mg ta' upadacitinib

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola li jerġu l-mediċina 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.**

**Tiblx 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**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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**

AbbVic (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' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

upadacitinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu 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 għet 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, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix 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 tieħu RINVOQ
3. Kif għandek tieħu RINVOQ
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen 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)
- 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' tingħata mediċini oħra, li waħda minnhom ġeneralment tkun methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata RINVOQ waħdu jew flimkien ma' methotrexate għat-trattament tal-artrite rewmatika tiegħek.

RINVOQ jista' jghin fit-tnaqqis tal-uġiġh, l-ebusija u n-nefha fil-ġogi tiegħek, inaqas 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' jghin inaqas l-uġiġh, l-ebusija, u n-nefha fil-ġogi tiegħek u madwarhom, l-uġiġh u l-ebusija fis-sinla tiegħek, ir-raxx psorjatu tal-ġilda, u l-għejja, 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-sinla 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' jghin inaqas l-uġiġh fid-dahar, ebusija, u infjammazzjoni fis-sinla tad-dahar tiegħek. Dawn l-effetti jistgħu jiffaċilitaw l-attivitajiet tal-ħajja normali tiegħek ta' kuljum u għalhekk itejbu l-kwalità tal-ħajja tiegħek.

#### 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 ekzema atopika. RINVOQ jista' jintuża ma' mediċini tal-ekzema 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' jghin itejjeb is-sintomi ta' wġiġh, ansjetà u depressjoni li jista' jkollhom persuni b'dermatite atopika. RINVOQ jista' jghin 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 jiġu ttrattati adulti b'kolite ulċerattiva li ma jkunux irrispondew tajjeb biżżejjed għal terapija fil-passat jew ma kinux ittollerawha.

RINVOQ jista' jghin biex itaffi s-sinjali u s-sintomi tal-marda inklużi ppurgar bid-demm, uġiġh addominali, u l-bżonn li tmur tigrri 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-għejja.

#### Il-marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja li tista' tinvolvi kwalunkwe parti tal-apparat diġestiv, 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' jghin biex itaffi s-sinjali u s-sintomi tal-marda inkluż il-bżonn li tmur tigrri għat-toilet u n-numru ta' drabi li jkollok bżonn tmur it-toilet, uġiġh addominali, u l-infjammazzjoni tal-kisja tal-instestini tiegħek. Dawn l-effetti jistgħu jiffaċilitaw l-attivitajiet ta' kuljum normali tiegħek u jnaqqsu l-għejja.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu RINVOQ

### Tiħux 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-gilda)
- Jekk għandek tuberkużi (TB) attiva
- jekk għandek problemi severi tal-fwied
- jekk inti tqila (ara sezzjoni Tqala, treddigh 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-snien peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni. RINVOQ jista' jnaqqas il-kapaċità ta' gismek li jiġġieled 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 jaqbdok l-infezzjonijiet
- kellek it-tuberkużi jew kont f'kontatt mill-qrib ma' xi ħadd bit-tuberkużi. It-tabib tiegħek se jittestjak għat-tuberkużi qabel ma jibda RINVOQ u jista' jerga' jittestjak waqt it-trattament
- kellek infezzjoni ta' herpes zoster (hruq ta' Sant'Antin), għaliex tista' ttrirtorna b'RINVOQ. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok raxx tal-gilda bl-uġiħ u bl-inafet għaliex dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hruq ta' Sant'Antin
- għandek jew qatt kellek epatite B jew Ċ
- dan l-aħħar ħadt jew tippjana li tieħu tilqima (immunizzazzjoni) - dan għaliex it-tilqim ħaj 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-gilda li mhuwiex melanoma f'pazjenti li jieħdu RINVOQ. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tagħmel eżamijiet regolari tal-gilda waqt li tkun qed tieħu RINVOQ. Jekk jidhru leżjonijiet ġodda fil-gilda 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 qtugh ta' nifs f'daqqa jew diffikultà biex tieħu n-nifs, uġiħ fis-sider jew uġiħ fin-naħa ta' fuq tad-dahar, nefha tar-rigel jew tad-driegħ, uġiħ jew sensitività fir-riglejn, jew ħmura jew telf ta' kulur fir-rigel jew fid-driegħ għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli tad-demmi fil-vini
- jekk għandek problemi fil-kliewi
- għandek uġiħ fl-istonku (addominali) bla spjegazzjoni, għandek jew kellek divertikulite (infjammazzjoni bl-uġiħ tal-boroż żgħar fil-kisja tal-intestini tiegħek) jew ulċeri fl-istonku jew fl-intestini tiegħek, jew jekk qed tieħu medicini antiinfjammatorji mhux steroidi.

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

- sintomi bħal raxx (ħorriqija), problemi biex tieħu 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 wiehed minn dawn is-sintomi waqt it-trattament b'RINVOQ, waqqaf RINVOQ u fittex għajnuna medika ta' emerġenza minnufih
- uġiħ sever fl-istonku speċjalment akkumpanjat minn deni, dardir, u rimettar.

### **Testijiet tad-demmm**

Ser ikollok bżonn tagħmel testijiet tad-demmm qabel ma tibda tieħu RINVOQ, jew waqt li tkun qed tieħdu. Dan isir biex jiġi ċċekkjat 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 ċċekkjat 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 attack tal-qalb, u xi tipi ta' kancer. 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 tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina ohra. Dan għaliex xi mediċini jistgħu jnaqqsu kemm jaħdem tajjeb RINVOQ jew iżidu r-riskju ta' effetti sekondarji. Hu importanti ħafna li tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu 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 jzidulek 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 tieħu upadacitinib.

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

### **Tqala, treddiġh 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 tieghek qabel tiehu din il-medicina. M'ghandekx tuza RINVOQ waqt it-treddigh ghaliex mhux maghruf jekk din il-medicina tghaddix fil-halib tas-sider. Inti u t-tabib tieghek ghandkom tiddeciedu jekk intix se tredda' jew tuza RINVOQ. M'ghandekx taghmel it-tnejn.

### Kontraċezzjoni

Jekk inti mara li tista' tohrog tqila, trid tuza kontraċezzjoni effettiva biex tevita li tohrog tqila waqt li tiehu RINVOQ u ghal mill-inqas 4 gimghat wara l-ahhar doza ta' RINVOQ. Jekk tohrog tqila f'dan iz-żmien, trid kellem lit-tabib tieghek immedjatament.

Jekk it-tifla tieghek kellha l-ewwel period mestrwali taghha waqt li kienet qed tiehu RINVOQ, ghandek tinforma lit-tabib.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

RINVOQ m'ghandu l-ebda effett jew ghandu effett limitat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **3. Kif ghandek tiehu RINVOQ**

**Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek.** Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm ghandek tiehu**

Jekk ghandek artrite rewmatojde, artrite psorjatika jew spondiloartrite assjali (spondiloartrite assjali mhux radjografika u spondilite bl-ankilozi u spondilite bl-ankilozi)

Id-doza rakkomandata hija ta' pillola wahda ta' 15 mg darba kuljum.

### Jekk ghandek dermatite atopika

#### *Adulti:*

Id-doza rakkomandata hija ta' 15 mg jew 30 mg kif preskritta mit-tabib tieghek, bhala pillola wahda darba kuljum.

It-tabib tieghek jista' jzidlek jew inaqaslek id-doza skont kemm tkun qed tahdem tajjeb il-medicina.

#### *Anzjani:*

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

#### *Adolexxenti (minn 12 sa 17-il sena) li jiznu mill-inqas 30 kg:*

Id-doza rakkomandata hija ta' pillola wahda ta' 15 mg darba kuljum.

### Jekk ghandek kolite ulcerattiva

Id-doza rakkomandata hija ta' pillola wahda ta' 45 mg darba kuljum ghal 8 gimghat. It-tabib tieghek jista' jiddeciedi li jestendi d-doza ta' 45 mg inizjali ghal 8 gimghat ohra (ghal total ta' 16-il gimgha). Din tigi segwita minn pillola wahda ta' 15 mg jew pillola wahda ta' 30 mg darba kuljum ghat-trattament fit-tul tieghek. It-tabib tieghek jista' jzidlek jew inaqaslek id-doza skont kif inti tirrispondi ghall-medicina.

#### *Anzjani:*

Jekk ghandek 65 sena jew aktar, id-doza rakkomandata hija ta' 15 mg darba kuljum ghat-trattament fit-tul tieghek.

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

#### *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 mediċini oħrajn.

### **Kif għandek tieħdu**

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

### **Jekk tieħu aktar RINVOQ milli suppost**

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

### **Jekk tinsa tieħu RINVOQ**

- Jekk tinsa tieħu doża, ħudha hekk kif tiftakar.
- Jekk tinsa d-doża tiegħek għal ġurnata shiħa, aqbez id-doża li ma ħadt x u l-għada ħu doża waħda bħas-soltu.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

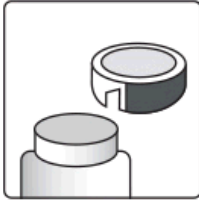
### **Jekk tieqaf tieħu RINVOQ**

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

### **Kif tiftah il-flixxun**



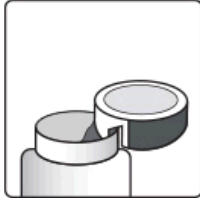
**Għodda biex taqta' l-fojl - fuq l-għatu tal-flixxun**



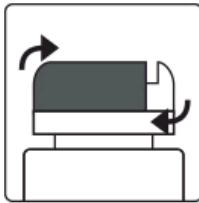
### 1. Kif ittaqqab il-fojl

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

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



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



**3.** Meta tkun ħadt il-pillola tiegħek, erga' aghlaq il-flixxkun 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, RINVOQ jista' jikkawża 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-inafet (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 allergika (tagħfis fis-sider, tharħir, nefha fix-xufftejn, ilsien jew gerżuma, ħorriqija) – mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

### Effetti sekondarji oħra

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji:

#### Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjonijiet fil-gerżuma u fl-immieher
- akne

#### Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma
- sogħla
- deni
- feriti tad-deni (herpes simplex)

- thossok imdardar
- žieda f'enzima msejha creatine kinase, kif muri mit-testijiet tad-demmm
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm
- žieda fil-livell tal-kolesterol (tip ta' xaħam fid-demmm) kif muri mit-testijiet tad-demmm
- žieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied, kif muri mit-testijiet tad-demmm (sinjali ta' problemi fil-fwied)
- žieda fil-piż
- infjammazzjoni (nefha) tal-follikuli tax-xagħar
- influwenza
- anemija
- uġiġħ f'żaqqek (l-addome)
- għeja (thossok għajjen u dgħajjed aktar mis-soltu)
- uġiġħ ta' ras
- horriqija (urtikarja)
- infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- raxx

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- tbajja' bojod fil-ħalq
- žieda fil-livell tat-trigliceridi (tip ta' xaħam) fid-demmm, kif muri mit-testijiet tad-demmm
- divertikulite (infjammazzjoni bi wġiġħ ta' pokits žgħar fir-rita tal-musrana tiegħek)
- titqib gastrointestinali (toqba fl-imsaren)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellemm lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji 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-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-**tikketta** tal-folja u l-kartuna wara 'EXP'.

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

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih RINVOQ**

Is-sustanza attiva hi upadacitinib.

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

- Kull pillola li terhi l-medicina fuq tul ta' zmien fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti ghal 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 jerhu l-medicina bil-mod

- Kull pillola li terhi l-medicina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti ghal 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 jerhu l-medicina bil-mod

- Kull pillola li terhi l-medicina bil-mod fiha upadacitinib hemihydrate, ekwivalenti ghal 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 jerhu l-medicina bil-mod

RINVOQ 15 mg pilloli li jerhu l-medicina 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 jerhu l-medicina bil-mod u f'pakketti multipli ta' 84 li fihom 3 kartuni, kull waħda b'28 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 pakkett).

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

RINVOQ 30 mg pilloli li jerhu l-medicina bil-mod huma ħomor, tawwalin, bikonvessi, stampati fuq naħa waħda 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 naħa waħda b'“a45”.

Il-pilloli huma pprovduki 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

**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 22983201

**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 hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**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 Biofarmaceutvska 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**

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

**United Kingdom(Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628561090

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

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



**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-TERMINI  
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal upadacitinib, il-konkluzjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar l-ipoglicemija f'pazjenti ttrattati għad-dijabete minn sejbiet fil-letteratura, rapporti spontanji inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge pożittiv u każijiet fejn ġiet imwaqqfa t-terapija kontra d-dijabete jew imnaqqs d-doża, fid-dawl ta' mekkanizmu ta' azzjoni plawsibbli u effett tal-klassi potenzjali, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn upadacitinib u l-ipoglicemija f'pazjenti ttrattati għad-dijabete hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom upadacitinib għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konkluzjonijiet generali magħmula mill-PRAC u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq**

Abbażi tal-konkluzjonijiet xjentifiċi għal upadacitinib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom upadacitinib mhuwiex mibdul suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.