ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hulio 20mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

2. GĦAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.4 mL fiha 20 mg adalimumab.

Adalimumab huwa anti-korp uman monoklonali rikombinanti prodott fiċ-ċelluli ta' l-ovarji tal-ħamster ċiniż.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull siringa mimlija bil-lest fiha 19.1 mg sorbitol (E420).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara jew ftit opalixxenti, bla kulur sa isfar jagħti fil-kannella ċar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Hulio meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa ndikat għall-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, f'pazjenti li għandhom sentejn (2) jew aktar, li ma kellhomx rispons kif mistenni għal kura b'mediċini anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (DMARDs). Hulio jista' jingħata waħdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tal-kura b'methotrexate ma tkunx tajba (għall-effikaċja ta' meta jingħata waħdu ara sezzjoni 5.1). Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn (2).

Artrite relata mal-entesite

Hulio huwa ndikat għall-kura ta' artrite attiva relatata mal-entesite f'pazjenti, ta' 6 snin jew akbar, li kellhom rispons inadegwat għal, jew li ma jitollerawx, terapija konvenzjonali (ara sezzjoni 5.1).

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Hulio huwa ndikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka severa u kronika fit-tfal u adoloxxenti minn 4 snin il-fuq u li kellhom rispons mhux adegwat jew huma kandidati mhux xierqa għat-terapija topika u fototerapiji.

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Hulio huwa ndikat għall-kura tal-marda *Crohn (Crohn's diease)* attiva minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin il-fuq) li kellhom rispons inadegwat għall-kura konvenzjonali inkluż terapija ta'

nutrizzjoni primarja u kortikosterojde u/jew immunomodulatur, jew ma jittollerawx jew għandhom kontraindikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

Uveite Pedjatrika

Hulio huwa ndikat għat-trattament ta' uveite pedjatrika anterjuri kronika mhux infettiva f'pazjenti minn sentejn 'il fuq li kellhom rispons inadegwat għal jew li ma jittollerawx terapija konvenzjonali, jew li fihom it-terapija konvenzjonali mhix adattata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Hulio għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjosi u fil-kura ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Hulio. L-oftalmologi huma avżati jikkonsultaw ma' speċjalista adattat qabel ma jinbeda t-trattament b'Hulio (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti ttrattati b'Hulio għandhom jingħataw il-kartuna ta' tfakkira għall-pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ xieraq fuq it-teknika ta' l-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Hulio jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li dan hu tajjeb għalihom, u jekk ikun hemm sorveljanza medika ta' wara l-kura skont il-bżonn.

Matul il-kura b'Hulio, terapiji oħra (eż., kortikosterojdi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li għandhom minn sentejn 'l fuq

Id-doża rakkomandata ta' Hulio għal pazjenti b' artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li għandhom minn sentejn 'l fuq hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 1). Hulio tittieħed ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 1. Doża ta' Hulio għal pazjenti b' artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Piż tal-pazjent	L-iskeda tad-dożaġġ
10 kg sa < 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Informazzjoni li għandna turi li r-rispons kliniku jintleħaq fi 12-il ġimgħa ta' kura. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perjodu ta' żmien, wieħed għandu jerġa' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn (2) għal din l-indikazzjoni

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Artrite relatata mal-entesite

Id-doża rrakomandata ta' Hulio f'pazjenti b'artrite relatata mal-entestie li għandhom 6 snin jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (tabella 2). Hulio tittieħed ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 2. Doża ta' Hulio għal pazjenti b' artrite relatata mal-entesit

Piż tal-pazjent	L-iskeda tad-dożaġġ
15 kg sa < 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom inqas minn 6 snin.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Id-doża rrakomandata ta' Hulio f'pazjenti bil-psorjasi tal-plakka li għandhom minn 4 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (tabella 3). Hulio tittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 3. Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi bil-psorjasi tal-plakka

Piż tal-pazjent	L-iskeda tad-dożaġġ
15 kg sa < 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b' 20mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża.
≥ 30 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b' 40mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda wara ġimgħa wara l-ewwel doża.

Terapija kontinwa lil hinn minn 16-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjent li ma jkunx qiegħed jirrispondi f'dan il-perjodu ta' żmien.

Jekk trattament mill-ġdid bi Hulio huwa ndikat, għandha tiġi segwita il-gwida ta' hawn fuq rigward id-doża u t-tul ta' trattament.

Is-sigurtà ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka ġiet evalwata għal medja ta' 13-il xahar.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal li għandhom inqas minn 4 snin għal din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Id-doża rrakomandata ta' Hulio f'pazjenti bil-marda ta' Crohn li għandhom minn 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (tabella 4). Hulio jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 4. Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Crohn

Piż tal-pazjent	Doża tal-bidu	Doża ta' manteniment mibdija fir-4 ġimgħa
< 40 kg	• 40 mg f'ġimgħa 0 u 20 mg f'ġimgħa 2 F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel għat-terapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista' jkun ogħla bl-użu tad- doża tal-bidu aktar għolja, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 80 mg f'ġimgħa 0 u 40 mg f'ġimgħa 2	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	• 80 mg f'ġimgħa and 40 mg f'ġimgħa 2 F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar rapidu għalterapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista' jkun ogħla bl-użu ta' doża tal-bidu aktar għolja, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 160 mg f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Pazjenti li jesperjenzaw rispons insuffiċjenti jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-dożaġġ:

- < 40 kg: 20 mg kull ġimgħa
- ≥ 40 kg: 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva ġimgħa le

Terapija kontinwa lil hinn minn 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjent li ma jkunx qiegħed jirrispondi f'dan il-perjodu ta' żmien.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal li għandhom inqas minn 6 snin għal din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali

Uveite pedjatrika

Id-doża rrakomandata ta' Hulio f'pazjenti pedjatriċi b'uveite li għandhom sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (tabella 5). Hulio jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Fl-uveite pedjatrika, m'hemm l-ebda esperjenza fit-trattament b'Hulio mingħajr kura konkomitanti b'methotrexate.

Tabella 5. Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi b'uveite

Piż tal-pazjent	Skeda tad-dożaġġ
< 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien ma' methotrexate
≥ 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien ma' methotrexate

Meta tinbeda t-terapija b'Hulio, id-doża kbira tal-bidu ta' 40 mg għal pazjenti <30kg jew 80mg għal pazjenti ≥ 30 kg tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tat-terapija tal-manteniment. M'hemmx dejta klinika dwar l-użu ta' doża kbira tal-bidu ta' Hulio fit-tfal ta' <6 snin (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal li għandhom inqas minn 2-il sena f'din l-indikazzjoni.

Huwa rrakkomandat li l-benefiċċju u r-riskju ta' trattament fit-tul kontinwu għandhom jiġu evalwati fuq bażi annwali (ara sezzjoni 5.1).

Hulio tista' tkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Indeboliment renali u/jew epatiku

Adalimumab ma kienx studjat fuq dawn il-populazzjonijiet ta' pazjenti.
Ma jistax ikun hemm rakkomandazzjoni fuq id-doża.

Metodu ta' kif jingħata

Hulio tingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda. Struzzjonijiet kompluti huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif.

Hulio huwa disponibbli f'qawwiet u forom farmaċewtiċi oħra.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva
jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tuberkulosi attiva jew infezzjonijiet oħra severi bħal sepsis, u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (NYHA klassi III/IV) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Biex titjieb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-prodott mediċinali u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandhom ikunu miktubin b'mod ċar.

Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat- fattur tan-nekrożi tat-tumur (TNF) huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji.
Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' iżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjoni. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż t-tuberkulosi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura b'adalimumab. Minħabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tieħu sa erba' xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b'Hulio sakemm jiġu kontrollati l-infezzjonijiet. F'pazjenti li kienu diġa esposti għat-tuberkuloži u pazjenti li vvjaġġaw f'żoni ta' riskju għoli ta' tuberkuloži jew mikożji endemiċi bħal istoplasmożi, kokkidijojdomikożi, jew blastomikożi, ir-riskji u l-benefiċċji tat-terapija b'Hulio għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda l-kura (ara Infezzjonijiet opportunistiċi oħra).

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura b'adalimumab, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jagħaddu minn evalwazzjoni dianjostika sħiħa. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, it-teħid ta' Hulio għandu jitwaqqaf u għandha tingħata kura xierqa b' aġenti antimikrobiotiċi jew antifungali sakemm l-infezzjoniji tiġi kontrollata. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' adalimumab fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfeġġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet

eżistenti li jistgħu jippredisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinaliimmunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis kkawżati minn batterji, myco-batterji, fungus invaživ, parassiti, virus u infezzjonijiet opportunistiċi oħra bħal listeriżi, leġinelloži u pneumocystis, ġew rapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab.

Infezzjonijiet oħra serji osservati fi provi kliniċi jinkludu pnewmonja, infjammazjoni fil-kliewi (*pyelonephritis*), artrite settika u settiċemija. Kienu rrapurtati wkoll każijiet fatali jew fejn il-pazjenti kellhom jiddaħħlu l-isptar.

Tuberkulosi

Tuberkulosi, inkluż riattivazzjoni u bidu ġdid ta' tuberkulosi, kienet irrapurtata f'pazenti li jierċievu adalimumab. Ir-rapporti inkludew każijiet ta' tuberkulosi li nstabet fil-pulmun u tuberkulosi li instabet barra mill-pulmun (jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa).

Qabel tinbeda l-kura b'Hulio, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkulosi kemm attiva kif ukoll mhux attiva ("rieqda"). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi eżaminazzjoni medika tal-pazjenti fid-dettall, bl-istorja tat-tuberkulosi jew esponimenti għal persuni b'tuberkulosi attiva li seta' kien hemm fil-passat, u terapija immunosuppressanti li ngħatat fil-passat u/*jew* li tkun qiegħda tingħata. Testijiet xierqa għall-iċċekkjar (jiġifieri test tal-ġilda għat-tuberkolina u *X-ray* tas-sider) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu japplikaw). Huwa rrakkomandat li l-fatt li dawn it-testijiet saru u r-riżultati jitniżżlu fuq il-kartuna ta' tfakkir għall-pazjent. Min jagħti l-mediċina huwa mfakkar fir-riskju ta' testijiet negattivi tal-ġilda għat-tuberkolina foloz, speċjalment f'pazjenti li huma morda serjament jew li għandhom immunità kompromessa.

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkulosi attiva, it-terapija b'Hulio m'għandhiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

Fis-sitwazzjonijiet kollha deskritti hawn taħt, il-bilanċ ta' benefiċċju/riskju tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni kbira.

Jekk ikun hemm suspett ta' tuberkulosi rieqda, għandu jiġi kkonsultat tabib li jkun espert fil-kura tat-tuberkulosi.

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkulosi rieqda, għandha tinbeda kura bi trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulosi qabel ma tinbeda l-kura b'Hulio, u skont rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulosi għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel ma tinbeda l-kura b'Hulio f'każ ta' pazjenti b'fatturi ta' riskji diversi jew sinifikanti għat-tuberkulosi minkejja test negattiv għat-tuberkulosi u f'każ ta' pazjenti li għandhom storja ta' tuberkulosi rieqda

jew attiva, u li fil-każ tagħhom ma jistgħax jiġi kkonfermat jekk huma ħadux kura adegwata għaliha jew le.

Minkejja trattament profilattiku għat-tuberkulosi, kien hemm każijiet ta' riattivazzjoni tat-tuberkulosi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab. Uħud mill-pazjenti li rċevew b'suċċess kura għat-tuberkulosi attiva reġgħu żviluppaw tuberkulosi fl-istess waqt li kienu qegħdin jiġu ttrattati b'adalimumab.

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex jitolbu parir mediku jekk sinjali/sintomi li jindikaw infezzjoni tat-tuberkulosi (eż, sogħla persisitenti, telf ta' muskoli/tnaqqis fil-piż, deni ta' grad baxx, telqa) ifeġġu waqt jew wara t-terapija b'Hulio.

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra

Infezzjonijiet opportunistiċi, li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab. Dawn l-infezzjonijiet ma ġewx innutati mill-ewwel f'pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat-TNF u dan irriżulta f'dewmien biex jinbeda trattament addattat, u xi drabi wassal għal-riżultat fatali.

F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali u sintomi ta' deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, telf tal-piż, ixoqq l-għaraq għalihom, sogħla, li jkollhom diffikulta biex jieħdu n-nifs, u/jew ikollhom infiltrate fil-pulmun jew sintomi serji oħra ta' mard sistemiku flimkien ma jew mingħajr xokk, għandha tigi kkunsidrata infezzjoni fungali invażiva u l-amministrazzjoni ta' Hulio għandha tiġi mwaqqfa immedjatament. F'dawn il-pazjenti, id-dijanjosi u l-amministrazzjoni ta' kura ewlenija antifungali, għandhom isiru wara konsultazzjoni ma tabib espert fil-kura ta' pazjenti b' infezzjonijiet fungali invażivi.

<u>Attivazzjoni mill-ġdid ta' Epatite B</u>

Seħħet riattivazzjoni ta' epatite B f'pazjenti li kienu qed jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż adalimumab, u li kienu jġorru dan il-virus b'mod kroniku (jigifieri pozittivi għall-antiġen tal-wiċċ). Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b'adalimumab, pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni b'HBV. F'pazjenti li jkollhom test pożittiv għal infezzjoni ta' epatite B, huwa rakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma tabib espert fil-kura tal-epatite B.

Persuni li jġorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura b'adalimumab għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni tal-HBV attiva matul it-terapija u għal diversi xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata minn trattament ta' pazjenti li jġorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid ta' l-HBV. Hulio għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata supportiva f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV.

<u>Effetti Newroloġiċi</u>

Antagonisti-TNF, inluż adalimumab, ġew assoċjati f'okkażjonijiet rari, ma' sintomi kliniċi tal-bidu ġodda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffetwaw il- mijelina tan-nervituri fis-sistema nervuża ċentrali u jinkludu skleroži multipla u nevrite ottika u mard li jaffetwal-mijelina tan-nervituri fis-sistema periferali, li jinkludu s-sindrome ta' Guillain-Barré. Min jagħti l-mediċina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' adalimumab fuq pazjenti li diġà għandhom jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffetwaw il- mijelina fis-sistema nervuża ċentrali u periferali; twaqqif ta' Hulio għandu jiġi kkunsidrat jekk jiżviluppavxi wieħed minn dawn id-disturbi. Hemm assoċjazzjoni magħrufa bejn uveite intermedja u disturbi ta' demjelinizzjoni ċentrali. Valutazzjoni newroloġika għandha ssir f'pazjenti b'uveite intermedja mhux infettiva qabel il-bidu tat-

terapija b'Hulio u regolarment matul it-trattament biex tevalwa għal disturbi ta' demjelinizzjoni ċentrali li jeżistu minn qabel jew li jiżviluppaw.

Reazzjonijiet allerġiċi

Waqt provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma l-użu ta' adalimumab, kienu rari. Waqt provi kliniċi reazzjonijiet allerġiċi li m'humiex serji assoċjati ma' adalimumab, ma kinux komuni. Rapporti ta' reazzjonijiet allerġiċi serji, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati wara l-għoti ta' adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allerġika serja oħra, l-għoti ta' Hulio għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

Fi studju ta' 64 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika li kienu ttrattati b'adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensitività eċċessiva imdewma, tnaqqis tal-livelli ta' immunoglobuli, jew tibdil fin-numri ta' ċelloli effettivi T-, B-, NK-, monoċistiċi /makrofaġi, u newtrofili.

Tumuri malinni u disturbi li jaffetwaw it-tkattir taċ-ċelluli fil-limfa

Fil-porzjonijiet kontrollati tal-provi kliniċi ta' antagonisti ta' TNF, ġew osservati aktar każi ta' tumuri malinni, inkluż limfoma, f'pazjenti li jirċievu xi anagonist ta' TNF, meta ipparagunati ma' pazjenti kontrollati. Madanakollu, l-okkorrenza kienet rari. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, każijiet ta' lewkimja ġew irrapurtati f' pazjenti li jirċievu xi antagonist ta' TNF. Barra minn hekk, hemm sfond ta' riskju akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv ħafna, li jikkomplika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibilità ta' żvilupp ta' tumuri limfoma, lewkimja u tumuri malinni oħra f'pazjenti ttrattati b'xi antagonist ta' TNF.

Ġew irrapurtati wkoll xi tumuri malinni oħra, xi wħud fatali, fit-tfal, adoloxxenti, u adulti żgħar (sa 22 sena) ittrattati b'xi antagonisti tat-TNF (fejn il-kura tkun inbdiet ≤ 18 il-sena), li jinkludu adalimumab wara li tqiegħed fuq is-suq. Bejn wieħed u ieħor nofs il-każijiet kienu limfomas. Il-każijiet l-oħra kienu tumuri malinni oħra u inkludew malinni rari li normalment jiġu assocjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju ta' żvilupp ta' tumuri malinni fit-tfal u adoloxxenti ttrattati b'antagonisti tat-TNF.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti trattati b' adalimumab. Din it-tip ta' limfoma taċ-Ċelluli T rari hi aggressiva ħafna u ġeneralment tkun fatali. Xi wħud min dawn il-limfomi epatospleniċi taċ-Ċelluli T b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti adult żgħar meta kienu qed jigu trattati wkoll b' azathioprine jew 6-mercaptopurine li jintuzaw għall-kura ta' mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali b'kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u adalimumab għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa.
Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti ttratati b' Hulio (ara sezzjoni 4.8).

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkompliet il-kura b'adalimumab f'pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'adalimumab ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti kollha, b'mod speċjali dawk il-pazjenti li jkollhom storja medika ta' kura immunosoppressiva estensiva, jew pazjenti li jbatu bil-psorijasi li jkollhom storja ta' kura psoralen + dawl ultravjola A (PUVA), għandhom jiġu eżaminati qabel u matul il-kura b'Hulio biex isir magħruf jekk għandhomx kanċer tal-ġilda li m'huwiex melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrapurtati f'pazjenti ttrattati bl-antagonisti ta' TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' antagonist ieħor tat-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar

tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq, f'pazjenti ttrattati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu ħafna. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuża kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' tumur malinn minħabba li jpejpu ħafna.

Bl-informazzjoni kurrenti mhuiex magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jeffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li għandhom kolite ulċerattiva u li għandhom risku akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (per eżempju pazjenti li kellhom kolite ulċerattiva għal-tul ta' żmien, jew kolanġite bi skleroži ewlenija), jew dawk il-pazjenti li kellhom storja ta' displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira, għandhom jiġu ċċekkjati għal displasja kull ċertu żmien qabel it-terapija u matul iż-żmien tal-mard tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsija skont rakkomandazzjonijiet lokali.

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'antagonisti tat-TNF. Avvenimentiavversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż. tromboċitopenija, lewkopenija) ġew irrappurtati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demm (eż deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Hulio. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'adalimumab f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom anormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

Tilqim

Fi studju li sar fuq 226 individwu adult li jbatu minn artrite rewmatika u li kienu ttrattati b'adalimumab jew bi plaċebo, ġew osservati risponsi simili ta'anti-korpi għat-tilqima b'vaċċin stàndard 23-valent ta' pnewmokokkali u t-tilqima tal-virus trivalenti ta' l-influwenza. M'hawn l-ebda informazzjoni dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' l-infezzjoni permezz ta' vaċċini ħajjin f'pazjenti li jirċievu adalimumab.

Hu rrakomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jieħdu t-tilqim kollu li jifdal skont il-linji gwida kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdew it-terapija b'adalimumab.

Pazjenti li jkunu qegħdin fuq il-kura b'adalimumab jistgħu jirċievu tilqim f'daqqa, minbarra vaċċini ħajjin. Amministrazzjoni ta' vaċċini ħajjin (eż. tilqim tal-BCG) fit-trabi esposti għal adalimumab fl-utru mhux rakkomandat sa 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' adalimumab fl-omm waqt it-tqala.

Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb

Fi prova klinika li saret b'antagonist ta' TNF ieħor, ġie osservat li l-insuffiċjenza tal-qalb konġestiva marret għall-agħar, u li minħabba l-insuffiċjenza konġestiva tal-qalb żdiedu l-imwiet. Każi ta' fejn l-insuffiċjenza konġestiva tal-qalb marret għall-agħar ġew irrappurtati ukoll f'pazjenti li jirċievu adalimumab. Adalimumab għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb ħafifa (NYHA Klassi I/II). Adalimumab huwa kontro-indikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). Il-kura b'Hulio għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravawlhom is-sintomi eżistenti ta' insuffiċjenza konġestiva tal-qalb.

Proċessi awtoimmuni

Il-kura b'Hulio tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta'anti-korpi awtoimmuni. L-impatt tal-kura b' adalimumab fit-tul fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmuni m'huwiex magħruf. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw sindromu li jixbaħ lis-sindrome tal-lupus wara li tkun ingħatat kura b'Hulio, u jkun pożittiv għall-antikorpi kontra DNA li hi *double stranded,* m'għandhiex tingħata aktar kura b'Hulio (ara sezzjoni 4.8).

L-għoti flimkien ta' DMARDS bijoloġiċi jew ta' antagonisti TNF

Fi studji kliniċi fejn intużaw flimkien anakinra u antagonist ieħor ta' TNF, etanercept, ġew osservati infezzjonijiet serji, u ma kienx hemm żieda ta' xi benefiċju kliniku meta pparagunat ma' l-għoti ta' etanercept waħdu. Minħabba n-natura ta' l-effetti avversi li ġew osservati bil-kura ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll ma' l-għoti ta' anakinra flimkien ma' antagonisti ta' TNF oħra. Għalhekk, l-għoti flimkien ta'nadalimumab u anakinra m'huwiex rrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' adalimumab ma' DMARDS bijoloġiċi oħra (e.ż. anakinra u abatacept) jew antagonisti ta' TNF oħra, mhux rakkomandat fuq bażi ta' żieda possibli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet farmakoloġiċi potenzjali oħra. (ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurġiċi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab hija limitata. Jekk tkun ippjanata proċedura kirurġika, il-*half life* twila ta'adalimumab għandha tiġi kkunsidrata. Pazjent li jkollu bżonn operazzjoni waqt li jkun qiegħed jieħu adalimumab, għandu jiġi monitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittieħdu l-azzjonijiet xierqa. L-esperjenza ta' sigurtà f'pazjenti li jiġu operati biex jinbidlulhom il-ġogi waqt li jkunu qegħdin jirċievu adalimumab hija limitata.

Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

Il-fatt li ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) jista' jindika l-preżenza ta' kontrazzjoni fissa riżultat ta' fibrożi u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurġika. Id-dejta disponibbli turi li adalimumab ma jikkaġunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-agħar, u lanqas ma jikkawżahom.

Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji (3.7%) f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u ttrattati b' adalimumab, kienet akar għolja mill-frekwenza ta' infezzjonijiet f'pazjenti taħt il-65 sena (1.5%). Xi wħud min dawn kellhom ukoll riżultat ta' fatalita'. Għandha tingħata attenzjoni partikolari rigward ir-riskju ta' infezzjonijiet meta jiġu ttrattati pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Ara s-sezzjoni ta' tilqim aktar il-fuq.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sorbitol
Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol (E420). Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose (HFI) m'għandhomx jieħdu/jingħataw din il-mediċina.

Sodium
Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.4 mL, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika, b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u bl-artrite psorijatika li jieħdu adalimumab waħdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jieħdu methotrexate flimkien ma' adalimumab. Il-formazzjoni ta' antikorpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma' methotrexate, meta kkumparat mal-użu ta' adalimumab waħdu bħala kura. L--għoti ta' adalimumab mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta'antikorpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

L--għoti flimkien ta' adalimumab ma' anakinra mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti flimkien ta'adalimumab ma' abatacept mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw użaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu użawh sa mill-inqas ħames xhur wara l-aħħar trattament b'Hulio.

Tqala

Numru kbir (madwar 2 100) ta' tqaliet miġbura prospettivament esposti għal adalimumab li rriżultaw fi twelid ħaj, b'riżultati magħrufa, inkluż aktar minn 1 500 esposti matul l-ewwel trimestru, ma jindikax żieda fir-rata ta' malformazzjoni f'tarbija tat-twelid.

F'reġistru ta' koorti prospettiv, ġew irreklutati 257 mara b'artrite rewmatojde (RA, rheumatoid arthritis) jew bil-marda ta' Crohn (CD, Crohn's disease) ittrattati b'adalimumab għallinqas matul l-ewwel trimestru u 120 mara b'RA jew CD mhux ittrattati b'adalimumab. Il-punt ta' tmiem primarju kien il-prevalenza mat-twelid ta' difetti maġġuri mat-twelid. Ir-rata ta' tqaliet li jintemmu b'għallinqas tarbija tat-twelid ħajja waħda b'difett maġġuri mat-twelid kienet 6/69 (8.7%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b' RA u 5/74 (6.8%) fin-nisa mhux ittrattati b'RA (OR mhux aġġustata 1.31, 95% CI 0.38-4.52) u 16/152 (10.5%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b'CD u 3/32 (9.4%) fin-nisa mhux ittrattati b'CD (OR mhux aġġustat 1.14, 95% CI 0.31-4.16). L-OR aġġustata (li tammonta għal differenzi fil-linja bażi) kienet 1.10 (95% CI 0.45-2.73) b'RA u CD ikkombinati. Ma kien hemm ebda differenza distinta bejn nisa ttrattati b'adalimumab u nisa mhux ittrattati b'adalimumab għall-punti ta' tmiem sekondarji aborti spontanji, difetti minuri mat-twelid, twelid qabel iż-żmien, daqs mat-twelid u infezzjonijiet serji u opportunistiċi u ebda mewt mat-twelid jew malinn ma ġie rrapportat. L-interpretazzjoni tad-data jista' jkollha impatt minħabba limitazzjonijiet metodoloġiċi tal-istudju, inkluż daqs tal-kampjun żgħir u disinn mhux randomizzat.

Fi studju dwar it-tossiċità fl-iżvilupp li sar fuq ix-xadini, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità fl-omm, fl-embriju jew ta' teratoġeniċità. Informazzjoni qabel il-prodott tpoġġa fuq is-suq dwar it-tossiċità wara t-twelid m'hiex disponibbli (ara sezzjoni 5.3).

Minħabba li adalimumab jimpedixxi t-TNFα, it-teħid tiegħu waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali tat-tarbija tat-twelid. Matul tqala, adalimumab għandu jintuża biss jekk dan ikun meħtieġ b'mod ċar.

Adalimumab jista' jaqsam il-plaċenta għal ġos-serum ta' trabi mwielda min-nisa li kienu trattati b'adalimumab waqt it-tqala. Għalhekk, dawn it-trabi jistgħu ikollom riskju akbar għal-infezzjoni. L-amministrazzjoni ta' tilqim tat-tip ħaj (eż. tilqim tal-BCG) fi trabi li ġew esposti għal adalimumab fil-ġuf, mhix rakkomandata sa 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' adalimumab fl-omm waqt it-tqala.

Treddigħ:

Informazzjoni limitata mil-litteratura ppubblikata tindika li adalimumab joħroġ mal-ħalib tas-sider tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet baxxi ħafna bil-preżenza ta' adalimumab fil-ħalib tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet ta' 0.1% sa 1% tal-livell tas-serum maternali. Meta jingħata mil-ħalq, il-proteini tal-immunoglobulina G jgħaddu minn proteoliżi intestinali u għandhom bijodisponibilità baxxa. Ma huwa mistenni ebda effett fuq trabi tat-twelid/tfal żgħar. Konsegwentament, Hulio jista' jintuża matul it-treddigħ.

Fertilità

Qabel il-prodott tpoġġa fuq is-suq, ma kienx hemm informazzjoni fuq l-effett ta' adalimumab fuq il-fertilita.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Adalimumab jista' jkollu effett zgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Jista' jkun hemm vertigo u indeboliment fil-vista wara li jingħata Hulio (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà
Adalimumab ġie studjat f'9 506 pazjenti fi provi pivitali kkontrollati u open-label li damu sejrin sa 60 xahar jew aktar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunu ilhom bil-marda, f'artrite idjopatika taż-żgħażagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ jew artrite relatata mal-entesite) kif ukoll pazjenti li jbatu minn spondiloartrite assjali (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) u minn spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite ankylosing (AS)), minn artrite psorijatika, mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorjasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji pivitali kkontrollati involvew 6,089 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha jistgħu jitqabblu ma' adalimumab, matul il-perjodu kkontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kkontrollata double-blind fl-istudji pivitali ma baqgħux jieħdu l-kura minħabba avvenimenti avversi kien ta' 5.9% għall-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu adalimumab u 5.4% għall-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

L-aktar reazzjonijiet avversi li gew irrapurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nasofaringite, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja u sinusite), reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema, ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), uġigħ ta' ras u uġigħ muskolu-skeletrali.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab, jaffettwaw is-sistema immuni u l-użu tagħhom jista' jaffettwa d-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kanċer.

Infezzjonijiet fatali u infezzjonijiet li jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV u tumuri malinni oħra (li jinkludu lewkimja, limfoma u limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T (HSTCL)) ġew irrappurtati wkoll bl-użu ta' adalimumab.

Ġew irrapurtati wkoll reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u dawk awtoimmunitarja. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenija, anemija aplastika, avvenimenti li jeffetwaw il-myelin b'mod ċentrali jew periferali u rapporti ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma lupus u s-sindromu ta' Stevens-Johnson.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, l-effetti avversi f'pazjenti pedjatriċi kellhom frekwenza u t-tip simili għal dawk li ġew osservati f'pazjenti adulti.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li jmiss ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza li ġejja minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u hija mniżżla skont il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza f'Tabella 6 hawn taħt: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni

(≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); u mhux magħrufa (li ma jistgħux jiġu kkalkulati mill-informazzjoni eżistenti). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji imniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Ġew inklużi l-effetti li dehru bl-ikbar frekwenza fost id-diversi indikazzjonijiet. Fil-każi fejn hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8, tidher asterisk (*) fil-kolonna tas-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC, System Organ Class).

Tabella 6: Effetti mhux mixtieqa

Sistema ta' Klassifika ta' l-Organi	**Frekwenza**	**Reazzjoni avversa**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs ta' fuq u t'isfel, pulmonite, sinusite, farinġite, nasofarinġite u virus tal-herpes tal-pulmonite)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, kandidjaži u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu virus tal-gastroenterite), infezzjonijiet tal-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu paronkija, ċellulite, impetiġini, faxxite nekrotika u herpes zoster), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu herpes simplex, herpes orali u infezzjonijiet tas-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni mikotika vulvavaġinali), infezzjonijiet fis-sistema urinarja (li jinkludi pjelonefrite), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meninġite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkuloži (li jinkludu kokkidijojdomikoži, istoplasmoži u infezzjoni tal-mycobacterium avium complex), infezzjonijiet batterjali, infezzjonijiet fl-għajnejn, divertikulite[1)]
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma taċ-ċelluli tal-baži u karċinoma tal ġilda biċ-ċelluli tat-tip *squamous*), neoplażma beninna
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**

Sistema ta' Klassifika ta' l-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Lewkimija[1)]
	Mhux magħrufa	Limfoma Epatosplenika taċ-Ċelluli T[1),] Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika)[1),] Sarkoma ta' Kaposi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenija (li tinkludi newtropenja u agranuloċitożi), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, trombożitopenija
	Mhux komuni	Purpura trombożitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allerġiji (li jinkludu l allerġija assoċjata mal-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarkojdożi[1)], vaskulite
	Rari	Anafilassi[1)]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil lipidi
	Komuni	Ipokalemija, żieda fl aċidu uriku, is sodium fid demm ikun anormali, ipokalċimija, ipergliċemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni ħafna	Uġigħ ta' ras
	Komuni	Parasteżija (inkluża ipoestesija), emigranja, tagħfis fuq l-għerq tan-nerv

Sistema ta' Klassifika ta' l-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari[1)], rogħda, newropatija
	Rari	Skleroži multipla, disturbi li jaffettwaw il-myelin (eż. newrite fl-għajnejn, sindrome ta' Guillain-Barré)[1)]
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Tnaqqis fil-vista, konġuntivite, blefarite, nefħa fl-għajnejn
	Mhux komuni	Diplopja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertigo
	Mhux komuni	Telf tas-smigħ, żanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb*	Komuni	Takikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardijaku[1)], arritmija, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb
	Rari	Waqfien tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma tal-aorta, okklużjoni arterjali vaskulari, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*	Komuni	Ażżma, qtugħ ta' nifs, sogħla
	Mhux komuni	Emboliżmu pulmonari[1)], mard interstizjali tal-pulmun, mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali[1)]
	Rari	Fibroži tal-pulmun[1)]

Sistema ta' Klassifika ta' l-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Uġigħ addominali, dardir u rimettar
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' rifluss gastro-intestinali, sindrome sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfaġija, edima fil-wiċċ
	Rari	Perforazzjoni tal-intestini[1)]
Disturbi fil-fwied u fil-marrara[*]	Komuni ħafna	Żieda fl-enżimi tal-fwied
	Mhux komuni	Koleċistite u kolelitijasi, steatożi tal fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite, attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B[1)], epatite awtoimmuni[1)]
	Mhux magħrufa	Insuffiċjenza tal-fwied[1)]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx (li jinkludi raxx li jqaxxar il-ġilda)
	Komuni	Aggravar jew bidu ta' psorjasi (li jinkludu psorjasi tat-tip palmoplantar pustulari)[1)], urtikarja, tbenġil (li jinkludi purpura), dermatite (li tinkludi l ekżema), onikoklasi, iperidrożi, alopeċja[1)], ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq billejl, ċikatriċi
	Rari	Eritema multiforme[1)], Sindrome ta' Stevens-Johnson[1)], anġjoedema[1)], vaskulite tal-ġilda[1)], reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda[1)]
	Mhux magħrufa	Aggravar tas-sintomi tad-dermotomijosite[1)]

Sistema ta' Klassifika ta' l-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ muskolu-skeletriku
	Komuni	Spażmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal-creatine phosphokinase fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijolożi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindrome li jixbah lil dak tal-lupus[1)]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment tal-kliewi, ematurja
	Mhux komuni	Nokturja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Anormalità erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata[*]	Komuni ħafna	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fis-sit tal-injezzjoni)
	Komuni	Uġigħ fis-sider, edima, deni[1)]
	Mhux komuni	Infjammazzjoni
Investigazzjonijiet[*]	Komuni	Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demm u fil-ħruġ tad-demm (li jinkludu żieda parzjali fil-ħin ta' thromboplastin attivat), test pożittiv ta' awtoantikorp (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm
	Mhux magħrufa	Żieda fil-piż[2)]
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

[*] aktar informazzjoni tinsab f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8
[**] inklużi studji ta' estensjoni open-label
[1)] inkluża dejta minn rappurtar spontanju
[2)] Il-bidla medja fil-piż mil-linja bażi għal adalimumab kienet tvarja minn 0.3 kg sa 1.0 kg fl-indikazzjonijiet adulti meta mqabbla ma' (nieqes) -0.4 kg sa 0.4 kg għal plaċebo fuq perjodu ta' kura ta' bejn 4 u 6 xhur. Żieda ta' 5–6 kg fil-piż ġiet osservata wkoll fi studji ta' estensjoni fit-tul b'esponimenti medji ta' madwar sena jew sentejn mingħajr grupp ta' kontroll, b'mod partikolari f'pazjenti bil-marda

ta' Crohn u l-kolite ulċerattiva. Il-mekkaniżmu wara dan l-effett mhuwiex ċar iżda jista' jkun assoċjat mal-effett anti-infjammatorju ta' adalimumab.

Uveite

Il-profil tas-sigurtà għall-pazjenti b'uveite ttrattati b'adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' adalimumab.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), ipparagunati ma' 7.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-teħid tal-prodott mediċinali.

Infezzjonijiet

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' 1.51 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti li kienu ttrattati b'adalimumab, u 1.46 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'rinofaringite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, u sinużite. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura b'adalimumab wara li għadditilhom l-infezzjoni.

L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.04 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll.

Fi studji kontrollati u open-label b'adalimumab fl-adulti u fit-tfal, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li ġraw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkuloži (inklużi tuberkuloži b'ħafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkuloži f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi invażivi (eż. istoplasmoži mifruxa jew barra 'l pulmun, blastomikoži, kokkidijojdomikoži, pnewmoċistite, kandidjaži, asperġilloži u listerjoži). Ħafna mil-każi ta' tuberkuloži ġraw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettu x-xegħla ta' mard rieqed.

Tumuri malinni u disturbi fit-tkattir taċ-ċelluli fil-limfa.

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 655.6 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite). Barra minn hekk, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease). Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'77 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 80.0 sena ta' pazjent waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika. Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 sena ta' pazjenti waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite.

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi pivitali b'adalimumab fl-adulti li damu sejrin mill-inqas 12-il ġimgħa fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis), spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorijatika, psorjasi, hidradenitis suppurativa, marda ta' Crohn (Crohn's disease), kolite ulċerattiva u uveite, tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 6.8 (4.4, 10.5) kull 1 000 sena ta' pazjent fost 5 291 pazjent ikkurat b'adalimumab, kontra rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) kull 1

000 sena ta' pazjent fost 3 444 pazjent ta' kontroll (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll). Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li mhux melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 3.2 (1.3, 7.6) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll. Minn dawn il-kanċers tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma taċ-ċelluli tat-tip squamous b'rati (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll.. Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll.

Meta wieħed jgħaqqad il-porzjonijiet ikkontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji ta' estensjoni open-label li ġew kompluti u dawk li għadhom sejrin bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u ieħor 3.3 snin, li jinkludu 6 427 pazjent u aktar minn 26 439 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u ieħor 8.5 kull 1,000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma hija ta' bejn wieħed u ieħor 9.6 kull 1 000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u ieħor 1.3 kull 1 000 sena ta' pazjent.

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003 sa Diċembru 2010, ir-rata rrappurtata b'mod spontanju ta' tumuri malinni minbarra limfomi u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, hija ta' bejn wieħed u ieħor 2.7 kull 1 000 sena ta' trattament ta' pazjenti. Ir-rati rrappurtati b'mod spontanju ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u ieħor 0.2 u 0.3 kull 1 000 sena ta' trattament ta' pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu irrappurtati każijiet rari ta' limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti ttrattati b'adalimumab (ara sezzjoni 4.4).

Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrih stess

Fl-istudji tal-artrite rewmatika I–V, ġew ittestjati, f'diversi ħinijiet, kampjuni tas-serum tal-pazjenti biex jiġi ddeterminat jekk kienx hemm awtoantikorpi. F'dawn il-provi, 11.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 8.1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew b'titri ta' antikorpi antinukleari fil-linja bażi negattivi, irrappurtaw titri pożittivi f'ġimgħa 24. Żewġ pazjenti minn 3 441 li kienu ttrattati b'adalimumab fl-istudji kollha tal-artrite rewmatika u artrite psorijatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindrome li jixbah lis-sindromu tal-lupus. Il-pazjenti marru għall-aħjar meta twaqqfet it-terapija. L-ebda pazjenti ma żviluppaw injamazzjoni fil-kliewi tat-tip lupus jew sintomi tas-sistema nervuża ċentrali.

Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite rewmatika u artrite psorijatika fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 104 ġimgħat, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'3.7% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'1.6% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li kellhom minn 4 sa 17-il sena u pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'6.1% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'1.3% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll. Ħafna miż-żidiet f'ALT seħħew waqt l-użu konkomitanti ma' methotraxate. Ma kien hemm l-ebda żieda fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN fil-prova ta' Fażi 3 tal-prova ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li kellhom minn 2 sa <4 snin.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn u kolite ulċerattiva b'perjodu ta' kontroll li jvarja minn 4 sa 52 ġimgħa. Żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN seħħew f'0.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'0.9% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ korsijiet ta' dożaġġ ta' manteniment irranġati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-bidu li wkoll kienet irranġata skont il-piż tal-ġisem sa 52 ġimgħa ta' trattament, kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'2.6% (5/192) tal-pazjenti li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bi Psorijasi tal-plakka b'perjodu ta' kontroll b'tul li jvarja minn 12 sa 24 ġimgħa, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Ebda żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN ma seħħew fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (dożi inizjali ta' 160 mg f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, segwiti minn 40 mg kull ġimgħa li jibdew f'ġimgħa 4), f'pazjenti b'hidradenitis suppurativa b'perjodu ta' kontroll b'tul li jvarja minn 12 sa 16-il ġimgħa, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (dożi inizjali ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew fl-1 ġimgħa) f'pazjenti adulti b'uveite sa 80 ġimgħa b'esponiment medjan ta'166.5 ġurnata u 105.0 ġurnata tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll, rispettivament, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'2.4% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 2.4% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fl-indikazzjonijiet kollha tal-provi kliniċi, pazjenti li kellhom żieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomatiċi u f'ħafna mill-każi ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruħha waqt li tkompla t-trattament. Għaldaqstant, wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq kien hemm ukoll rapporti ta' insuffiċjenza fil-fwied kif ukoll disturbi tal-fwied inqas severi li jistgħu jiġru qabel l-insuffiċjenza fil-fwied bħal epatite inkluż epatite awtoimmuni f'pazjenti li qed jirċievu adalimumab.

Trattament flimkien ma' azathioprine/6-mercaptopurine

Fi studji tal-marda ta' Crohn (Crohn's disease) fl-adulti, kien hemm inċidenzi aktar għoljin ta' avvenimenti avversi malinni u serji relatati mal-infezjoni meta adalimumab kien ikkombinat ma' azathioprine/6-mercaptopurine meta mqabbla ma' adalimumab waħdu.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda tossiċità li tillimita d-doża ma ġiet osservata matul il-provi kliniċi. L-aktar livell ta' dożaġġ għoli li ġie evalwat kien ta' numru ta' dożi ta'10 mg/kg mgħotijin ġol-vini, li bejn wieħed u ieħor jiġu daqs 15-il darba id-doża rrakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtiku: Immunosuppressanti, Inibitturi ta' Tumur Nekrosi Fattur alfa (TNF-α). Kodiċi ATC: L04AB04

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Adalimumab jeħel speċifikament mat-TNF u jinnewtralizza il-funzjoni bijoloġika tat-TNF billi jimblokka l-interazzjoni tiegħu ma'riċetturi TNF p55 u p75 fuq il-wiċċ taċ-ċellola.

Adalimumab jimmodula wkoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jeħlu li huma responsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċiti (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 b'IC_{50} ta' 0.1 – 0.2 nM).

Effetti farmakodinamiċi

Wara l-kura b'adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-fażi akuta tal-infjammazzjoni (proteina C-reattiva (CRP) u r-rata ta' tagħqid tal-eritroċiti (ESR)) u cytokines fis-serum (IL-6), meta pparagunat ma' linja bażi f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika. Il-livelli fis-serum ta' metalloproteinases fil-matriċi (MMP-1 u MMP-3) li jipproduċu tibdil fit-tessuti li hu responsabbli għall-qerda tal-qarquċa naqsu ukoll wara li ngħata adalimumab. Ġeneralment, il-pazjenti ttrattati b'adalimumab ħassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti li jbatu minn artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), minn kolite ulċerattiva u minn hidradenitis suppurativa wara trattament b'adalimumab. F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease) ġie osservat nuqqas fin-numru ta' ċelluli li jesprimu markers infjammatorji fil-musrana l-kbira li jinkludi nuqqas sinifikanti tal-espressjoni ta' TNFα. Studji endoskopiċi tal-mukuża ta' l-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti ttrattati b'adalimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Adulti b'artrite rewmatika

Adalimumab ġie evalwat f'aktar minn 3 000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ġew evalwati f'ħames studji double-blind u kkontrollati sew fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali. Xi pazjenti kienu ttrattati għal perjodu twil sa 120 xahar.

L-istudju tal-RA I evalwa 271 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena, ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas mediċina waħda antirewmatika li timmodifika l-proċess tal-mard u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'dożi minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgħa, u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti minn 10 sa 25 mg fil-ġimgħa. Dożi ta' 20, 40 jew 80 mg ta' adalimumab jew plaċebo ngħataw ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju RA II evalwa 544 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena u li ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas mediċina waħda anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard. Dożi ta' 20 u 40 mg ta' adalimumab ngħataw permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le, flimkien mal-plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le jew kull ġimgħa għal 26 ġimgħa; il-plaċebo ngħata kull ġimgħa għall-istess tul taż-żmien. Ma kienx permess it-teħid ta' mediċini anti-rewmatiċi oħra li taffetwa l-proċess tal-mard.

Studju RA III evalwa 619 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena, u li kellhom rispons mhux effettiv meta ngħataw dożi ta' minn 12.5 sa 25 mg ta' methotrexate jew kienu intolleranti għal 10 mg ta' methotrexate fil-ġimgħa. Kien hemm tliet gruppi

f'dan l-istudju. Ta' l-ewwel grupp ircevew injezzjonijiet tal-plaċebo kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tieni grupp irċevew 20 mg ta' adalimumab kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tielet grupp irċevew 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le u injezzjonijiet tal-plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le. Wara li għaddew l-ewwel 52 ġimgħa, 457 pazjent irreġistraw fil-fazi ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg adalimumab/ methotrexate (MTX) ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

Studju RA IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena. Il-pazjenti kienujew ma jafux li qegħdin jieħdu mediċina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew tħallew ikomplu jieħdu t-terapija anti-rewmatoloġika li kienu diġà qegħdin jieħdu, u dan sakemm il-kura kienet stabbli għall-perjodu minimu ta' 28 ġurnata. Dawn it-terapiji jinkludu methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti tqassmu b'mod każwali biex jieħdu jew 40 mg adalimumab jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju RA V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom ħadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le/terapija kkombinata b'methotrexate, adalimumab 40 mg mogħti waħdu ġimgħa iva u ġimgħa le u methotrexate mogħti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avvanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimgħat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimgħat, 497 pazjent irreġistraw fil-fazi ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

Il-punt tat-tmiem primarju fl-istudji tal-RA I, II u III u l-punt tat-tmiem sekondarju fl-istudju tal-RA IV kien il-perċentwali ta' pazjenti li laħqu rispons għall- Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija ((ACR) 20 f'ġimgħa 24 jew 26. Il-punt tat-tmiem primarju fl-istudju tal-RA V kien il-perċentwali ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'ġimgħa 52. L-istudji tal-RA III u V kellhom punt tat-tmiem primarju addizzjonali wara 52 ġimgħa tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-riżultati tal-X-rays). Studju RA III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' ħajja.

Rispons għall-ACR

Il-perċentwali ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab li laħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fl-istudji tal-I, II u III. Ir-riżultati tal-prova fejn ngħatat doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le huma mqassra f'tabella 7.

Tabella 7: Risponsi għall-ACR fi provi kkontrollati bil-plaċebo (perċentwali ta' pazjenti)

Rispons	Studju RA I[a]**		Studju RA II[a]**		Studju RA III[a]**	
	Plaċebo/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=63	Plaċebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Plaċebo/ MTX[c] n=200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 xhur	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 -il xahar	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 xhur	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 -il xahar	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 xhur	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 -il xahar	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

[a] Studju RA I fir-24 ġimgħa, Studju RA II fis-26 ġimgħa , u Studju RA III fl-24 u t-52 ġimgħa
[b] 40 mg adalimumab mgħotija ġimgħa iva u ġimgħa le
[c] MTX = methotrexate
**p < 0.01, adalimumab kontra l-plaċebo

Fl-Istudji RA minn I–IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (għadd ta' ġogi sensittivi u minfuħa, l-istima tal-attività tal-mard u tal-uġigħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punteġġ tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u l-valuri tas-CRP (mg/dL)) marru għall-aħjar fir-24 jew fis-26 ġimgħa meta pparagunati mal-plaċebo. Fi Studju RA III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgħa sħaħ.

Fl-istudju RA III open-label fil-fażi ta' estenzjoni, ħafna mill-pazjenti li kienu qed jirrispondu għal ACR baqgħu jirrispondu meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 207 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 114-il pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 5 snin. Fost dawn, 86 pazjent (75.4%) kellhom rispons għall-ACR 20; 72 pazjent (63.2%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 41 pazjent (36%) kellhom rispons għall-ACR 70. Minn 207 pazjenti, 81 pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 64 pazjent (79.0%) kellhom rispons għall-ACR 20; 56 pazjent (69.1%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 43 pazjent (53.1%) kellhom rispons għall-ACR 70.

Fi Studju RA IV, ir-rispons għall-ACR 20 ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab flimkien ma' standard ta' kura kien statistikament aħjar b'mod sinifikanti f'dawn il-pazjenti milli kien f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo flimkien ma' standard ta' kura (p<0.001).

Fi Studi RA minn I-IV, pazjenti ttrattati b'adalimumab laħqu risponsi statistikament sinifikanti għall-ACR 20 u 50 sa minn ġimgħa jew tnejn wara li nbdiet il-kura, meta pparagunati mal-plaċebo.

Fi Studju RA V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika li għadha fil-bidu tagħha u li qatt ma ngħataw methotrexate, it-terapija kkombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikament akbar f'ġimgħa 52, milli meta ingħata methotrexate bħala kura waħdu u adalimumab bħala kura waħdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'ġimgħa 104 (ara tabella 8).

Tabella 8: Risponsi għall-ACR fi studju RA V (perċentwali ta' pazjenti)

Rispons	**MTX n=257**	**Adalimumab n=274**	**Adalimumab/MTX n=268**	**Valur p[a]**	**Valur p[b]**	**Valur p[c]**
ACR 20						
Ġimgħa 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	<0.001	0.043
Ġimgħa 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	<0.001	0.140
ACR 50						
Ġimgħa 52	45.9%	41.2%	61.6%	<0.001	<0.001	0.317
Ġimgħa 104	42.8%	36.9%	59.0%	<0.001	<0.001	0.162
ACR 70						
Ġimgħa 52	27.2%	25.9%	45.5%	<0.001	<0.001	0.656
Ġimgħa 104	28.4%	28.1%	46.6%	<0.001	<0.001	0.864

[a] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[b] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[c] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test U Mann-Whitney.

Fl-estensjoni open-label għal studju RA V, rati ta' rispons ACR ġew miżmuma meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 542 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 170-il pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 154 pazjent (90.6%) kellhom rispons għall-ACR 20; 127 pazjent (74.7%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 102 pazjent (60.0%) kellhom rispons għall-ACR 70.

F'ġimgħa 52, 42.9% tal-pazjenti li rċevew it-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate laħqu titjib kliniku (DAS28 (CRP) <2.6) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċevew kura b'methotrexate waħdu bħala kura u 23.4% li rċevew adalimumab waħdu bħala kura. It-terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate (p<0.001) u adalimumab mogħtija waħedhom (p<0.001) fit-tilħiq ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanjostikati b'artrite rewmatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaż-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili (p=0.447). Minn 342 individwu li oriġinarjament kienu magħżula b'mod każwali għal monoterapija b'adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label, 171 individwu temmew 10 snin ta' trattament b'adalimumab. Fost dawn, 109 suġġetti (63.7%) kienu rrappurtati li kienu f'remissjoni għal 10 snin.

Rispons radjografiku

Fi Studju RA III, fejn pazjenti ttrattati b'adalimumab kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' 11-il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali Sharp (TSS, Total Sharp Score) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u l-punteġġ tat-tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12-il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate wrew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li wrew pazjenti li rċivew methotrexate waħdu (ara Tabella 9).

Fil-fażi ta' estensjoni open-label tal-istudju RA III, it-tnaqqis fir-rata ta' progress ta' ħsara strutturali huwa mantenut għal 8 u 10 snin. Fl-8 sena, 81 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 48 pazjent ma wrew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas. Fl-10 sena, 79 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 40 pazjent ma wrew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas.

Tabella 9: Tibdil medju radjografiku fuq perjodu ta' 12-il xahar fi studju RA III

	Plaċebo/MTX[a]	**Adalimumab/MTX 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le**	**Plaċebo/MTX-adalimumab/MTX (95% Intervall ta' Kunfidenza[b])**	**valur p**
Punteġġ Totali Sharp	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001[c]
Punteġġ tal-erożjoni	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
Punteġġ JSN[d]	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

[a] methotrexate
[b] 95% intervall ta' kunfidenza għad-differenzi bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.
[c] Ibbażat fuq analiżi tar-rank
[d] Tnaqqis fl-Ispazju fil-Ġogi (JSN, Joint space narrowing)

Fi Studju RA V, il-ħsara strutturali fil-ġogi ġiet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali *Sharp* (ara tabella 10).

Tabella 10: Tibdil medju radjografiku f'ġimgħa 52 fi studju RA V

	MTX n=257 (95% intervall ta' kunfidenza)	Adalimumab n=274 (95% intervall ta' kunfidenza)	Adalimumab/ MTX n=268 (95% intervall ta' kunfidenza)	Valur p[a]	Valur p[b]	Valur p[c]
Punteġġ Totali Sharp	5.7 (4.2–7.3)	3.0 (1.7–4.3)	1.3 (0.5–2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
Punteġġ tal-erożjoni	3.7 (2.7–4.7)	1.7 (1.0–2.4)	0.8 (0.4–1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
Punteġġ JSN	2.0 (1.2–2.8)	1.3 (0.5–2.1)	0.5 (0–1.0)	<0.001	0.0037	0.151

[a] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[b] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[c] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test U Mann-Whitney.

Wara kura ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat, il-perċentwali ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat ≤0.5) kien sinifikament ogħla bit-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' kura b'methotrexate waħdu (37.4% u 33.5% rispettivament, p<0.001) u kura b'adalimumab waħdu (50.7%, p<0.002 u 44.5%, p<0.001 rispettivament).

Fl-estensjoni open-label ta' studju RA V, il-bidla medja mil-linja bażi f'sena 10 fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat kienet 10.8, 9.2 u 3.9 f'pazjenti li oriġinarjament ntgħażlu b'mod każwali għall-monoterapija b'methotrexate, monoterapija b'adalimumab u terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate, rispettivament. Il-proporzjonijiet li jikkorrispondu ta' pazjenti bl-ebda progressjoni radjografika kienu 31.3%, 23.7% u 36.7% rispettivament.

Kwalità ta' ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità ta' ħajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fiżika, li f'ġimgħa 52 fi Studju RA III kienet punt tat-tmiem primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz tal-indiċi ta' diżabilità tal-Kwestjonarju li Jassessja s-Saħħa (HAQ, Health Assessment Questionnaire) fl-erba' provi oriġinali adegwati u kkontrollati sew li saru. Id-dożi/skedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji urew titjib, mil-linja bażi sa xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ, liema titjib hu ikbar b'mod statistikament sinifikanti meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Studju RA III ġara l-istess f'ġimgħa 52. Riżultati tal-Istħarriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF-36) għad-dożi/skedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji jikkonfermaw dan, b'punteġġi li huma statistikament sinifikanti tas-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS, physical component summary), kif ukoll puntieġġi li huma statistikament sinifikanti fid-dominju tal-uġigħ u l-vitalità għad-doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għejja, kif inhi mkejla mill-istima funzjonali tat-terapija tal-mard kroniku (FACIT) kien osservat fit-tliet studji li fihom saret l-istima (Studji I, III u IV).

Fi Studju RA III, ħafna mill-individwi kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li tkompliet il-kura sa ġimgħa 520 (120 xahar) tal-kura open-label. It-titjib fil-kwalità ta' ħajja ġie mkejjel sa ġimgħa 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju RA V, it-titjib fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ u fil-komponent fiżiku tal-SF-36 wera titjib akbar (p<0.001) għat-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate kontra l-kura b'methotrexate waħdu u l-kura b'adalimumab waħdu f'ġimgħa 52, liema titjib baqa' mantenut matul ġimgħa 104. Fost

il-250 is-suġġett li temmew l-istudju ta'estensjoni open-label, titjib fil-funzjoni fiżika nżammet matul l-10 snin ta' trattament.

Psorjasi tal-plakka fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti li jbatu minn psorjasi tal-plakka kronika (≥10% involviment tal- l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) u l-Indiċi tal-Parti Milquta mill-Psorijasi u s-Severità tagħha (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) ≥12 jew ≥10) li kienu kandidati għat-terapija sistemika jew għall-fototerapija fi studji double-blind fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali. 73% tal-pazjenti rreġistrati fl-istudji tal-psorijasi I u II kienu diġa rċivew terapija sistemika jew fototerapija qabel. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti li jbatu minn psorjasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa bi psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess ħin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju każwali u double-blind (studju tal-psorijasi III).

L-istudju tal-psorijasi I (REVEAL) evalwa 1 212 pazjent fi tliet perijodi ta' kura. F'perjodu A, il-pazjenti rċivew il-plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali. Wara 16-il ġimgħa ta' terapija, dawk il-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' mill-inqas 75 (titjib fil-punteġġ tal-PASI ta' mill-inqas 75% relattiv għal-linja bażi), għaddew għall-perjodu B u bdew jirċievu 40 mg adalimumab open-label ġimgħa iva u ġimgħa le. Pazjenti li f'ġimgħa 33 żammew rispons tal-PASI ta' ≥75 u li oriġinarjament kienu ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu terapija attiva f'perjodu A, reġgħu ġew magħżula b'mod każwali f'Perjodu Ċ biex jirċievu 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le jew plaċebo għal 19-il ġimgħa oħra. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-riżultat ta' l-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja bażi ta' l-Istima Ġenerali tat-Tabib Valutazzjoni Globali tat-Tabib (PGA) varjat minn "moderat" (53% tas-suġġetti li ġew inklużi) għal "sever" (41%) għal "sever ħafna" (6%).

L-istudju tal-psorijasi II (CHAMPION) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra dik ta' methotrexate u tal-plaċebo f'271 pazjent. Il-pazjenti rċevew il-plaċebo, doża inizjali ta' MTX 7.5 mg segwita b'żidiet fid-doži sa ġimgħa 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet tingħata ġimgħa wara li ngħatat id-doża inizjali) għal 16-il ġimgħa. M'hemm l-ebda dejta disponibbli li tqabbel adalimumab u MTX wara 16-il ġimgħa ta' terapija. Pazjenti li rċivew MTX li kellhom rispons tal-PASI ta' ≥50 f'ġimgħa 8 u/jew ġimgħa 12 ma rċivewx aktar żidiet fid-doži. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-riżultat ta' l-PASI kienet ta' 19.7 u l-linja bażi tar-riżultat PGA varjat minn "ħafif" (<1%) għal "moderat" (48%) għal "sever" (46%) għal "sever ħafna" (6%).

Il-pazjenti li pparteċipaw fl-istudji tal-psorjasi kollha ta' Fażi 2 u Fażi 3 kienu eliġibbli li jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni open-label, li matula ngħata adalimumab għal mill-inqas 108 gimgħat addizzjonali.

Fl-istudji tal-psorijasi I u II, il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li rnexxielhom jilħqu rispons tal-PASI ta' 75 mil-linja bażi f'ġimgħa 16 (ara tabelli 11 u 12).

Tabella 11: Studju tal-Ps I (REVEAL) – riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 16

	Plaċebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA: xejn/minimali	17 (4.3)	506 (62.2)[b]

[a] Il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons ta' PASI 75 ġie kkalkulat bħala r-rata aġġustata fiċ-ċentru

[b] p<0.001, adalimumab *vs.* plaċebo

Tabella 12: Studju tal-Ps II (CHAMPION) riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 16

	Plaċebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6)[a, b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7)[c, d]
PGA: Xejn/minimali	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1)[a, b]

[a] p<0.001 adalimumab *vs.* plaċebo
[b] p<0.001 adalimumab *vs.* methotrexate
[c] p<0.01 adalimumab *vs.* plaċebo
[d] p<0.05 adalimumab *vs.* methotrexate

Fl-istudju tal-psorijasi I, 28% tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġgħu ġew magħżula b'mod każwali f'ġimgħa 33 meta mqabbla ma' 5% li komplew jirċievu adalimumab, p<0.001, esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (punteġġ tal-PASI wara ġimgħa 33 u f'ġimgħa 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons tal-PASI ta' <50 relattiv għal-linja bażi b'żieda minima ta' 6 punti fil-punteġġ tal-PASI relattiv għal ġimgħa 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad irreġistraw fil-prova ta' estensjoni open-label, 38% (25/66) u 55% (36/66) reġgħu laħqu rispons tal-PASI ta' 75 wara 12 u 24 ġimgħa ta' kura mill-ġdid, rispettivament.

Fl-istudju tal-psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons tal-PASI 75 f'ġimgħa 16 u ġimgħa 33 ingħataw terapija kontinwa b'adalimumab għal 52 ġimgħa, u komplew jingħataw adalimumab fil-prova ta' estensjoni open-label. Wara l-perjodu addizzjonali ta' 108 ġimgħat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgħa), f'dawn il-pazjenti r-rati tar-risponstal-PASI 75 u l-PGA xejn jew minimali kienu ta' 74.7% u 59.0%, rispettivament. Wara perjodu addizzjonali ta' 108 ġimgħat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgħa), f'analiżi li fiha l-pazjenti kollha li ma baqgħux jipparteċipaw fl-istudju minħabba li esperjenzaw avvenimenti avversi jew minħabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li żiedu d-doża, kienu meqjusa bħala pazjenti li ma rrispondewx għall-kura, ir-rati tar-rispons tal-PASI 75 u l-PGA xejn jew minimali kienu ta' 69.6% u 55.7%, rispettivament.

Fi studju ta' estensjoni open-label, total ta' 347 pazjent li kellhom rispons stabbli għall-kura pparteċipaw f'evalwazzjoni ta' x'jiġri meta titwaqqaf u terġa' tinbeda l-kura. Fil-perjodu li matulu twaqqfet il-kura, maż-żmien reġgħu tfaċċaw sintomi tal-Psorijasi, u l-perjodu medju ta' żmien li għadda sakemm reġgħu tfaċċaw is-sintomi (is-sintomi marru lura għal "moderat" jew agħar skont il-PGA) kien ta' bejn wieħed u ieħor 5 xhur. L-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti ma reġa' mar lura għal li kien matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura. Total ta' 76.5% (218/285) tal-pazjenti li daħlu fil-perjodu li fih reġgħet inbdiet il-kura, kellhom rispons tal-PGA "xejn" jew "minimali" wara 16-il ġimgħa minn meta reġgħet inbdiet il-kura, irrispettivament minn jekk dawn il-pazjenti reġgħux esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura (69.1% [123/178] u 88.8% [95/107] għal dawk il-pazjenti li esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi u dawk li m'esperjenzawx tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi rispettivament, matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura). Matul il-perjodu li matulu reġgħet nbdiet il-kura gie osservat profil ta' sigurtà simili għal dak li ġie orsservat qabel ma twaqqfet il-kura.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi f'ġimgħa 16 meta mqabbel mal-plaċebo (studji I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fid-DLQI (Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità ta' Ħajja). Fi studju I, it-titjib fil-punteġġ ta' sommarju tal-komponent fiżiku u mentali tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbel mal-plaċebo.

Fi studju ta' estensjoni open-label, li sar għal pazjenti li żiedu d-doża minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 40 mg fil-ġimgħa minħabba rispons tal-PASI taħt il-50%, 26.4% (92/349) u 37.8% (132/349) tal-pazjenti laħqu rispons tal-PASI ta' 75 f'ġimgħa 12 u 24, rispettivament.

L-istudju tal-psorijasi III (REACH) ikkumpara l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra l-plaċebo f'72 pazjent bi psorjasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa u psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn. Pazjenti rċivew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali) jew plaċebo għal 16-il ġimgħa. F'ġimgħa 16, kien hemm proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti li rċevew adalimumab li laħqu PGA ta' 'xejn' jew 'kważi xejn' għal psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċivew il-plaċebo (30.6% kontra 4.3%, rispettivament [P=0.014]).

L-istudju tal-psorijasi IV ikkumpara l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra l-plaċebo f'217 pazjent adult bi psorjasi tad-dwiefer minn moderata sa severa. Il-pazjenti rċivew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (din tinbeda minn ġimgħa wara d-doża tal-bidu) jew plaċebo għal 26 ġimgħa segwit minn trattament ta' adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Valutazzjonijiet tal-psorjasi tad-dwiefer inkludew l-Indiċi Modifikata tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), il-Valutazzjoni Globali tat-Tabib tal-Psorijasi tad-Dwiefer (PGA-F, Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) (ara Tabella 13). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti bi psorjasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involvement tal-ġilda (BSA≥10% (60% tal-pazjenti) u BSA<10% u ≥5% (40% tal-pazjenti)).

Tabella 13: Studju tal-Ps IV riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 16, 26 u 52

Punt aħħari	**Ġimgħa 16 Ikkontrollat bi Plaċebo**		**Ġimgħa 26 Ikkontrollat bi Plaċebo**		**Ġimgħa 52 Open-label**
	Plaċebo N=108	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=109**	**Plaċebo N=108**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=109**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=80**
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0[a]	3.4	46.6[a]	65.0
PGA-F xejn/minimali u titjib ta' ≥2 gradi (%)	2.9	29.7[a]	6.9	48.9[a]	61.3
Bidla Perċentwali tat-Total tan-NAPSI tad-Dwiefer (%)	−7.8	−44.2[a]	−11.5	−56.2[a]	−72.2

[a] p <0.001, adalimumab *vs.* plaċebo

Pazjenti ttrattati b'adalimumab urew titjib statistikament sinifikanti f'ġimgħa 26, meta mqabbel mal-plaċebo fid-DLQI.

Il-marda ta' Crohn (Crohn's disease) fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew evalwati f'aktar minn 1 500 pazjent li jbatu mill-marda ta' Crohn attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda Crohn (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) ≥220 u ≤450) fi studji double-blind u kkontrollati bil-plaċebo li fihom l-indiviwdi ntgħażlu b'mod każwali. Dożi stabbli ta' aminosalicylates, kortikosterojdi, u/jew aġenti immunomodulatorji mittieħda fl-istess waqt, kienu permessi u 80% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il-prodotti mediċinali.

Il-bidu tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bhala CDAI <150) ġie evalwat f'żewġ studji, studju CD I (CLASSIC I) u studju CD II (GAIN). Fi studju CD I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma b'mod każwali f'wieħed minn erba' gruppi ta' nies li kienu qegħdin jieħdu l-kura; plaċebo f'ġimgħat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, 80 mg f'ġimgħa 0 u 40 mg f'ġimgħa 2, u 40 mg f'ġimgħa 0 u 20 mg f'ġimgħa 2. Fi studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqgħu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma b'mod każwali

biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, jew plaċebo f'ġimgħat 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew eskluži mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

Il-fatt jekk ġiex mantenut it-titjib kliniku ġie evalwat fi studju CD III (CHARM). Fi studju CD III, 854 pazjent irċevew 80 mg f'ġimgħa 0 u 40 mg f'ġimgħa 2, open label. F'ġimgħa 4, il-pazjenti ġew imqassma b'mod każwali biex jingħataw 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 40 mg kull ġimgħa, jew plaċebo għal tul ta' studju totali ta' 56 ġimgħa. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f'CDAI ≥70) f'ġimgħa 4 ġew isseparati minn mal-oħrajn u ġew analizzati separatament minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'ġimgħa 4. It-tnaqqis tal-kortikosterojd ftit ftit sakemm jitwaqqaf totalment kien permess wara ġimgħa 8.

Ir-rati ta' kemm kien hemm qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons fi studju CD I u studju CD II huma preżentati f'tabella 14.

Tabella 14: Bidu tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons (perċentwali ta' pazjenti)

	Studju CD I: pazjenti li qatt ma ħadu infliximab			**Studju CD II: pazjenti li kienu diġà ħadu infliximab qabel**	
	Plaċebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Plaċebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Ġimgħa 4					
Titjib kliniku	12%	24%	36%*	7%	21%*
Rispons kliniku (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Il-valuri-p kollha huma paraguni magħmula għal kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo
* p<0.001
** p<0.01

Rati simili ta' titjib ġew osservati għad-dożaġġ tal-bidu ta' 160/80 mg u 80/40 mg milħuqa sa ġimgħa 8 u fil-grupp tal-160/80 mg, l-avvenimenti avversi ġew innutati b'mod aktar frekwenti.

Fi studju CD III, f'ġimgħa 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analiżi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'ġimgħa 4, 48% kienu ġew esposti għal kura oħra ta' antagonisti tat-TNF fil-passat. Iż-żamma tar-rati tat-titjib u tar-rispons huma preżentati f'tabella 15. Ir-riżultati tat-titjib kliniku baqgħu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponimenti għal antagonist ta' TNF li kien hemm fil-passat.

In-numru ta' każijiet relatati mal-mard li kienu jeħtieġu li jmorru l-isptar jew jiġu operati naqas b'mod statistikament sinifikanti meta adalimumab kien imqabbel mal-plaċebo f'ġimgħa 56.

Tabella 15: Il-manteniment tat-titjib kliniku u tar-rispons (perċentwali ta' pazjenti)

	Plaċebo	40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le	40 mg adalimumab kull ġimgħa
Ġimgħa 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Titjib kliniku	17%	40%*	47%*
Rispons kliniku (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pazjenti li kellhom titjib mingħajr sterojdi għal ≥90 ġurnata[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Ġimgħa 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Titjib kliniku	12%	36%*	41%*
Rispons kliniku (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pazjenti li kellhom titjib mingħajr sterojdi għal ≥90 ġurnata[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0.001 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo

** p<0.02 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo

[a] Minn dawk li jirċievu l-kortikosterjdi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'ġimgħa 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw adalimumab biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa ġimgħa 12 meta mqabbla ma' 30% tal-pazjenti li rċivew il-plaċebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu li xi wħud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa ġimgħa 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment kontinwa sa ġimgħa 12. Terapija li tkompliet wara ġimgħa 12 ma wasslitx għal numru ikbar b'mod sinifikanti ta' aktar risponsi (ara sezzjoni 4.2).

117/276 pazjent minn studju CD I u 272/777 pazjent minn CD II u III kienu segwiti għal mill-anqas 3 snin ta' terapija open-label ta' adalimumab. 88 u 189 pazjent, rispettivament, komplew bil-fejqan kliniku tagħhom. Ir-rispons kliniku (CR-100) kien mantenut f'102 u 233 pazjent, rispettivament.

Kwalità tal-ħajja

Fi studju CD I u studju CD II, f'ġimgħa 4, ġie milħuq punteġġ totali li wera titjib li hu statistikament sinifikanti fil-kwestjonarju għall-mard speċifiku dwar il-marda tal-infjammazzjoni tal-musrana (IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire), u dan f'pazjenti li ġew magħżula b'mod każwali u ngħataw adalimumab 80/40 mg u 160/80 mg meta mqabbel mal-plaċebo, u dan deher f'ġimgħat 26 u 56 fi studju CD III, kif ukoll fil-gruppi tat-trattament b'adalimumab meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo.

Uveite fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'pazjenti adulti b'intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva, esklużi pazjenti b'uveite anterjuri iżolata, f'żewġ studji każwali, double-masked, ikkontrollati bi plaċebo (UV I u II). Il-pazjenti rċivew plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. Kienu permessi doži konkomitanti u stabbli ta' immunosoppressant wieħed mhux bijoloġiku.

Studju UV I evalwa 217-il pazjent b'uveite attiva minkejja t-trattament b'kortikosterojdi (prednisone orali f'doża ta' 10 sa 60 mg/jum). Il-pazjenti kollha rċivew doża standardizzata ta' ġimagħtejn ta' prednisone 60 mg/jum meta ddaħlu fl-istudju segwita minn skeda obbligatorja li d-doża tiġi mnaqqsa ftit ftit, bi twaqqif komplut tal-kortikosterojdi sa ġimgħa 15.

Studju UV II evalwa 226 pazjent b'uveite inattiva li teħtieġ trattament kroniku ta' kortikosterojdi (prednisone orali 10 sa 35 mg/jum) fil-linja bażi għall-kontroll tal-marda tagħhom. Il-pazjenti sussegwentement għaddew minn skeda obbligatorja li d-doża tiġi mnaqqsa ftit ftit, bi twaqqif komplut tal-kortikosterojdi sa ġimgħa 19.

L-iskop primarju tal-effikaċja fiż-żewġ studji kien 'żmien għall-falliment tat-trattament'. Falliment tat-trattament kien definit minn eżitu multi-komponent ibbażat fuq infjammazzjoni tal-chorioretinal u/jew infjammazzjoni tal-leżjonijiet vaskulari tar-retina, grad taċ-ċelluli tal-kompartiment anterjuri (AC), grad taċ-ċpar vitriju (VH) u l-aqwa akutezza kkoreġuta tal-vista (BCVA).

Pazjenti li temmew l-istudji UV I u UV II kienu eliġibli biex jinkitbu fi studju estiż għal żmien fit-tul mhux ikkontrollat b' tul oriġinarjament ippjanat ta' 78 ġimgħa. Pazjenti tħallew ikomplu il-kura tal-istudju wara t-78 ġimgħa sakemm kellhom aċċess għal adalimumab.

Rispons kliniku

Riżultati miż-żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw plaċebo (ara tabella 16). Iż-żewġ studji wrew effett kmieni u sostnut ta' adalimumab fuq ir-rata tal-falliment tat-trattament kontra l-plaċebo (ara figura 1).

Tabella 16: Żmien għall-falliment tat-trattament fi studji UV I u UV II

Analizi **Trattament**	**N**	**Falliment N (%)**	**Żmien medjan sal-falliment (xhur)**	**HR[a]**	**CI 95% għall-HR[a]**	**Valur p[b]**
Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 fi studju UV I						
Analiżi Primarja (ITT)						
Plaċebo	107	84 (78.5)	3.0	–	–	–
Adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	<0.001
Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 2 fi studju UV II						
Analiżi Primarja (ITT)						
Plaċebo	111	61 (55.0)	8.3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39, 0.84	0.004

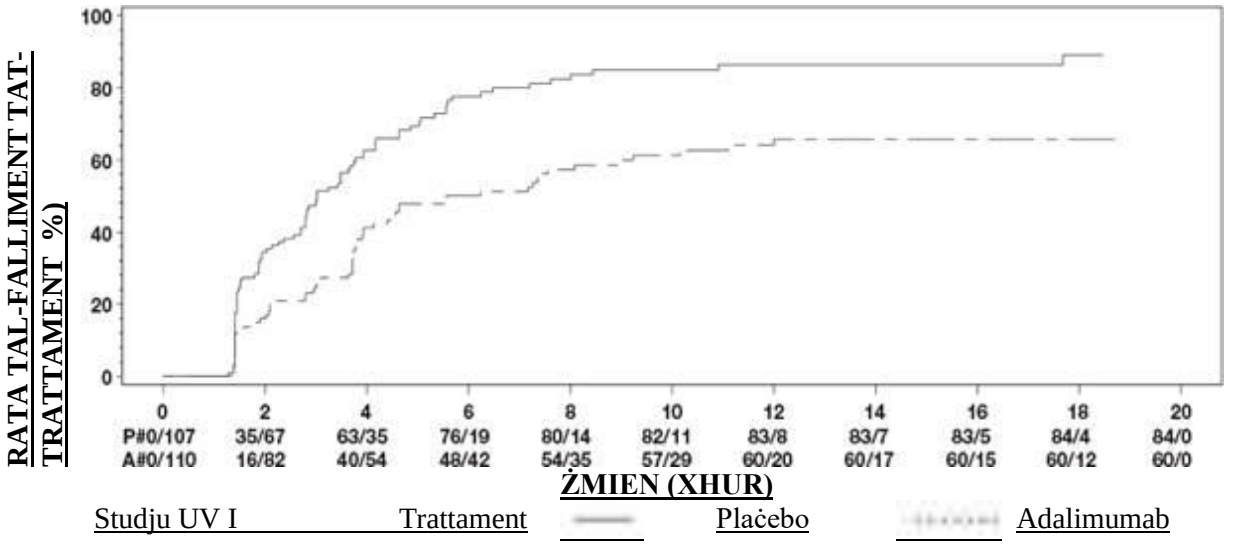
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 (Studju UV I), jew fi jew wara ġimgħa 2 (Studju UV II), ingħadd bħala avveniment. Dawk li waqfu minħabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċċensurati fiż-żmien li waqfu.

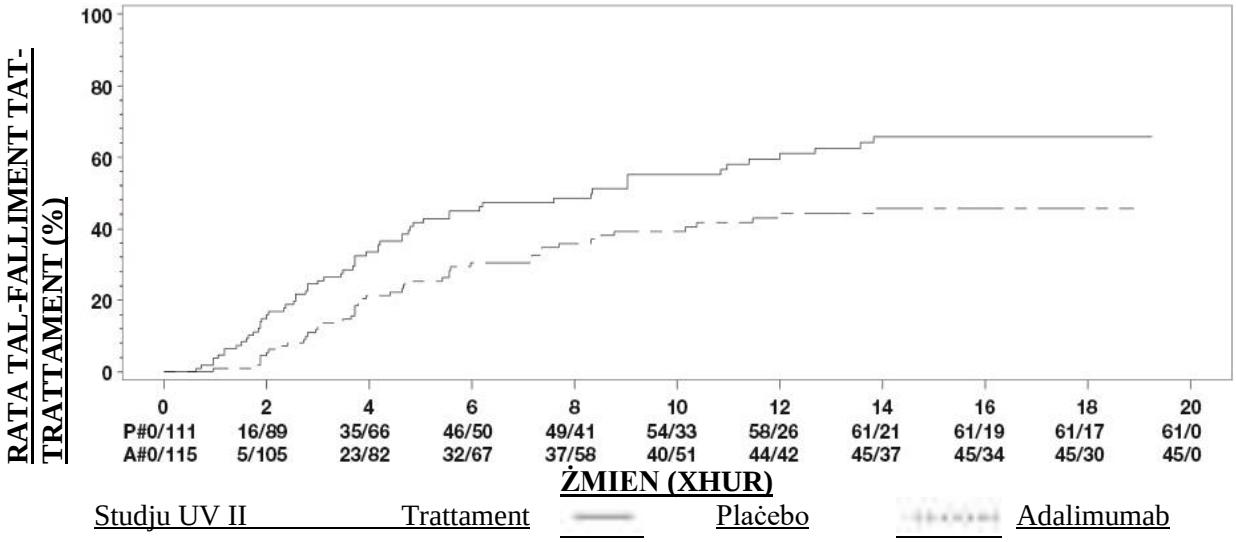
[a] a HR ta' adalimumab vs plaċebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.

[b] valur *P* ta' 2 naħat minn test log rank.

[c] NE = ma jistax jiġi stmat. Anqas minn nofs l-individwi f'riskju kellhom avveniment.

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 (studji UV I) jew ġimgħa 2 (studju UV II)





Nota: P# = Plaċebo (numru ta' avvenimenti/numru fir-riskju); A# = Adalimumab (Numru ta' Avvenimenti/Numru fir-Riskju).

Fi studju UV I kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti favur adalimumab kontra plaċebo għal kull komponent tal-falliment tat-trattament. Fi studju UV II, kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti għal akutezza viżiva biss, iżda l-komponenti l-oħra kienu numerikament favur adalimumab.

Mill-424 suġġett inklużi fl-estensjoni mhux ikkontrollata fit-tul tal-istudji UV I u UV II, 60 individwu kienu meqjusa ineliġibbli (eż. minħabba devjazzjonijiet jew minħabba kumplikazzjonijiet sekondarji għal retinopatija dijabetika, minħabba kirurġija tal-katarretti jew *vitrectomy*) u kienu eskluži mill-analiżi primarja tal-effikaċja . Mit-364 pazjent li fadal, 269 pazjent evalwabbli (74%) laħqu 78 ġimgħa ta' trattament b'adalimumab *open-label*. Ibbażat fuq l-approwċ tad-dejta osservat, 216 (80.3%) kienu f'sekwenza (l-ebda leżjoni infjammatorja attiva, grad ta' ċellula AC ≤ 0.5+, VH grad ≤ 0.5+) b'doża ta' sterojdi konkomitanti ≤ 7.5 mg kuljum, u 178 (66.2%) kienu bla kwiesċenza ta' sterojdi. Il-BCVA ittjiebet jew inżammet (<5 ittri deterjorazzjoni) f'88.6% tal-għajnejn f'ġimgħa 78. Data lil hinn minn ġimgħa 78 kienu ġeneralment konsistenti ma' dawn ir-riżultati iżda in-numru ta' suġġetti miktuba naqas wara dan iż-żmien. B'kollox fost il-pazjenti li waqqfu l-istudju, 18% waqfu minħabba avvenimenti avversi, u 8% minħabba rispons insuffiċjenti għal trattament b'adalimumab.

Kwalità tal-ħajja

Eżiti rrappurtati mill-pazjenti rigward il-funzjonament relatat mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tas-sottopunteġġi b'differenzi medji statistikament sinifikanti għal viżjoni ġenerali, uġigħ fl-għajn, viżjoni fil-qrib, is-saħħa mentali, u l-punteġġ totali fi studju UV I, u għall-viżjoni ġenerali u s-saħħa mentali fl-istudju UV II. Effetti relatati mal-viżjoni ma kinux numerikament favur adalimumab għall-viżjoni tal-kulur fi studju UV I u għall-viżjoni tal-kulur, il-vista periferali u l-viżjoni fil-qrib fi studju UV II.

Immunoġeniċità

Il-formazzjoni ta' anti-korpi kontra adalimumab hija assoċjata ma' żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab. Ma jidher li hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-preżenza ta'anti-korpi kontra adalimumab u l-okkorrenza ta' effetti avversi.

Minħabba li l-analiżi fuq l-immunoġeniċità hija speċifika għall-prodott, il-paragun tar-rati ta' anti-korpi ma' dawk minn prodotti oħra m'huwiex f'loku.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ (JIA)

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ (pJIA)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati f'zewġ studji (pJIA I u II) fi tfal b'artrite poliartikulari attiva jew artrite raffa idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, u li kellhom varjetà ta' bidu ta' JIA (l-aktar frekwenti fattur rewmatoloġiku negattiv jew poliartrite pożittiva u oligoartrite fit-tul).

pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati fi studju parallel multiċentriku u double-blind, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, ta' 171 tifel u tifla (li għandhom bejn 4 – 17-il sena) b'JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu open-label (OL-LI) il-pazjenti tqassmu f'żewġ gruppi, dawk ittrattati b'MTX (methotrexate) u dawk li ma kinux ittrattati b'MTX. Il-pazjenti li kienu fit-taqsima ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill-anqas gimgħatejn qabel l-amministrazzjoni tal-adalimumab ta' l-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) u/jew prednisone (≤0.2 mg/kg/ġurnata jew massimu ta' 10 mg/ġurnata). Fil-fażi OL-LI kull pazjent irċieva 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa. It-tqassim tal-pazjenti mqassma skont l-età u dożi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL-LI huwa ppreżentat f'tabella 17.

Tabella 17: Tqassim tal-pazjenti skont l-età u d-doża ta' adalimumab li ngħataw waqt il-fażi OL-LI

Grupp ta' età	Numru ta' pazjenti fil-linja bażi n (%)	Doża minima, medja u massima
4 sa 7 snin	31 (18.1)	10, 20 u 25 mg
8 sa 12-il sena	71 (41.5)	20, 25 u 40 mg
13 sa 17-il sena	69 (40.4)	25, 40 u 40 mg

Il-pazjenti li wrew rispons pedjatriku ACR 30 f'ġimgħa 16 kienu eliġibbli biex jintgħażlu b'mod każwali fil-fazi double-blind (DB) u rċivew jew adalimumab 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 32 ġimgħa oħra jew sakemm il-marda marret għall-agħar. Il-kriterji li jiddefinixxu li l-marda tmur għall-agħar huma li tmur lura b'≥30% mil-linja bażi f' ≥3 minn 6 kriterji prinċipali ta' ACR pedjatriċi ≥2 ġogi attivi, u titjib ta' > 30% f'mhux aktar minn 1 minn

6 kriterji. Wara 32 ġimgħa jew meta il-marda tmur għall-agħar, il-pazjenti kienu eliġibbli sabiex jidħlu fil-fażi estensiva open label.

Tabella 18: Risponsi Ped ACR 30 fl-istudju tal-JIA

Taqsima	**MTX**		**Mingħajr MTX**	
Fażi				
OL-LI 16-il ġimgħa				
Rispons Ped ACR 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Riżultati tal-effikaċja				
Double-Blind 32 ġimgħa	Adalimumab/MTX (N=38)	Plaċebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Plaċebo (N=28)
Il-marda tmur għall-agħar fl-aħħar ta' 32 ġimgħa[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
Żmien medju biex il-marda tmur għall-agħar	>32 ġimgħa	20 ġimgħa	>32 ġimgħa	14 ġimgħa

[a] Risponsi Ped ACR 30/50/70 f'ġimgħa 48 kienu sinifikament akbar minn dawk ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo
[b] p=0.015
[c] p=0.031

Fost dawk li rrispondew f'ġimgħa 16 (n=144), ir-risponsi Pedjatriċi ACR 30/50/70/90 inżammu sa sitt snin fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il suġġett, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja bażi ta' l-età ta' bejn l-4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja bażi ta' l-età ta' bejn it-13 u 17-il sena kienu ttrattati għal sitt snin jew aktar.

Ir-rispons kien ġeneralment aħjar u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu ttrattati b'adalimumab flimkien ma' MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta tikkunsidra dawn ir-riżultati, adalimumab hu rrakkomandat għall-użu flimkien ma' MTX, u għall-użu waħdu f'pazjenti li ma jistgħux jieħdu MTX (ara sezzjoni 4.2).

pJIA II

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju multiċentriku u open-label fi 32 tfal (2 – <4 snin jew li għandhom minn 4 snin 'il fuq u li jiżnu <15 kg) li għandhom artrite poliartikulari JIA moderata jew severa. Il-pazjenti rċevew 24 mg/m² tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA, body surface area) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le bħala doża waħda mogħtija permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda għal tal-anqas 24 ġimgħa. Matul dan l-istudju ħafna mill-pazjenti użaw MTX fl-istess ħin, b'inqas rapporti li użaw kortikosterojdi jew NSAIDs.

F'ġimgħa 12 u ġimgħa 24, ir-rispons Ped ACR 30 kien ta' 93.5% u 90.0% rispettivament meta ntuża l-approċċ tad-dejta osservata. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'Ped ACR 50/70/90 f'ġimgħa 12 u ġimgħa 24 kienu ta' 90.3%/61.3%/38.7% u 83.3%/73.3%/36.7%, rispettivament. Fost dawk li rrispondew (ACR Pedjatriku 30) f'ġimgħa 24 (n=27 minn 30 pazjent), ir-risponsi Pedjatriċi ACR 30 inżammu sa 60 ġimgħa fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul dan il-perjodu. B'kollox 20 pazjent ġie trattat għal 60 ġimgħa jew aktar.

Artrite relatata mal-entesite

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju multiċentriku u double-blind, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, ta' 46 pazjent pedjatriku (6 sa 17-il sena) b'artrite moderata relatata mal-entesite. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu jew 24 mg/m² tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 12-il ġimgħa. Il-perjodu double-blind huwa segwit minn perjodu open-label (OL) fejn il-pazjenti rċevew 24 mg/m² BSA ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija taħt il-ġilda sa 192 ġimgħa oħra. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mil-linja bażi sa ġimgħa 12 fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite (nefħa mhux minħabba sfigurazzjoni jew ġogi li m'għadhomx jiċċaqalqu flimkien ma' wġigħ u/jew sensittività), li kien milħuq bi tnaqqis fil-perċentwali medja ta' −62.6% (bidla perċentwali medja −88.9%) f'pazjenti fil-grupp ta' adalimumab meta kkumparat ma' −11.6% (bidla perċentwali medja −50.0%) f'pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. Titjib fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite kien mantenut waqt il-perjodu OL sa ġimgħa 156 għal 26 minn 31 (84%) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqa' fl-istudju. Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew titjib kliniku fil-punti tat-tmiem sekondarji bħal numru ta' siti ta' entesite, għadd ta' ġogi sensittivi (TJC, tender joint count), għadd ta' ġogi minfuħa (SJC, swollen joint count), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

L-effikaċja ta' adalimumab kienet evalwata fi studju każwali, double-blind, u kkontrollat ta' 114-il pazjent pedjatriku minn 4 snin 'il fuq bi psorjasi tal-plakka severa kronika (kif iddefinita minn Valutazzjoni Globali tat-Tabib (PGA, Physician's Global Assessment) ≥4 jew >20% involviment tal-BSA jew >10% involviment tal-BSA b'leżjonijiet ħoxnin ħafna jew Indiċi tal-Parti Milquta mill-Psorijasi u s-Severità tagħha (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) ≥20 jew ≥10 b'involviment klinikament rilevanti tal-wiċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn) li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u ħeljoterapija jew fototerapija.

Il-pazjenti rċivew adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le (sa 40 mg), 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le (sa 20 mg), jew methotrexate 0.1 – 0.4 mg/kg kull ġimgħa (sa 25 mg). F'ġimgħa 16, aktar pazjenti magħżula b'mod każwali li ngħataw adalimumab 0.8 mg/kg kellhom risponsi pożittivi tal-effikaċja (eż, PASI 75) milli dawk magħżula b'mod każwali għal 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le jew MTX.

Tabella 19: Riżultati tal-effikaċja tal-psorijasi tal-plakka pedjatrika f'ġimgħa 16

	MTX[a] N=37	**Adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le N=38**
PASI 75b	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Xejn/minimali[c]	15 (40.5%)	23 (60.5%)

[a] MTX = methotrexate
[b] P=0.027, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX
[c] P=0.083, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX

Pazjenti li kisbu PASI 75 u PGA xejn jew minimali kienu rtirati mit-trattament għal massimu ta' 36 ġimgħa u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA ta' mill-inqas 2 gradi). Imbagħad il-pazjenti kienu mogħtija mill-ġdid it-trattament ta' adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa oħra u r-rati ta' rispons li kienu osservati matul it-trattament kienu simili għall-perjodu preċedenti ta' double-blind: PASI 75 rispons ta' 78.9% (15 minn 19-il individwu) u PGA xejn jew minimali ta' 52.6% (10 minn 19-il individwu).

Fil-perjodu open-label tal-istudju, ir-risponsi ta' PASI 75 u PGA xejn jew minimali nżammu għal 52 ġimgħa oħra bl-ebda sejbiet ġodda għas-sigurtà.

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multiċentrika, każwali, u double-blind imfassla biex tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà fil-bidu tal-kura u waqt il-manteniment tal-kura b'doži li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (<40 kg or ≥40 kg). Din il-prova saret f'192 individwu pedjatriku li għandhom bejn 6 u 17-il sena (inklużi), bil-marda ta' Crohn (CD) moderata sa severa definita bħala punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda Crohn (Crohn's disease) fit-Tfal (PCDAI, Paediatric Crohn's Disease Activity Index) >30. F'dawn is-suġġetti, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluż kortikosterojde u/jew immunomodulatur) għal CD. Is-suġġetti setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kienux jittolleraw infliximab.

L-individwi kollha ngħataw terapija tal-bidu open-label b'doża bbażata fuq il-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom: 160 mg f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2 għal individwi ≥40 kg, u 80 mg u 40 mg, rispettivament, għal individwi <40 kg.

F'ġimgħa 4, l-individwi kienu magħżula b'mod każwali 1:1 fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom ta' dak iż-żmien għal reġim tad-dożaġġ ta' manteniment b'Doża Baxxa jew b'Doża Standard kif indikat f'tabella 20.

Tabella 20: Reġim ta' manteniment

Piż tal-pazjent	Doża baxxa	Doża standard
< 40 kg	10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

*Riżultati tal-Effikaċja*Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kien il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku f'ġimgħa 26, definit bħala punteġġ tal-PCDAI ≤10.

Ir-rati tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons kliniku (definit bħala tnaqqis fil-punteġġ tal-PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mil-linja bażi) huma ppreżentati f'tabella 21. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosterojdi jew immunomodulaturi huma preżentati f'tabella 22.

Tabella 21: Studju ta' CD fit-tfal qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons kliniku tal-PCDAI

	Doża standard 40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=93	Doża baxxa 20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=95	Valur p*
Ġimgħa 26			
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku	38.7%	28.4%	0.075
Rispons kliniku	59.1%	48.4%	0.073
Ġimgħa 52			
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku	33.3%	23.2%	0.100
Rispons kliniku	41.9%	28.4%	0.038

* valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa

Tabella 22: Studju ta' CD fit-tfal - twaqqif tal-kortikosterojdi jew immunomodulaturi u fejqan tal-fistla

	Doża standard 40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Doża baxxa 20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Valur p[1]
Twaqqif tal-kortikosterojdi	**N=33**	**N=38**	
Ġimgħa 26	84.8%	65.8%	0.066
Ġimgħa 52	69.7%	60.5%	0.420
Twaqqif tal-immunomodulaturi[2]	**N=60**	**N=57**	
Ġimgħa 52	30.0%	29.8%	0.983
Fejqan tal-fistla[3]	**N=15**	**N=21**	
Ġimgħa 26	46.7%	38.1%	0.608
Ġimgħa 52	40.0%	23.8%	0.303

[1] valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa
[2] Terapjia bl-immunosuppressanti setgħet tkun imwaqqfa biss f'ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu laħaq il-kriterji tar-rispons kliniku
[3] definita bħala l-għeluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekuttivi wara l-linja bażi

Żidiet statistikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi sa ġimgħa 26 u 52 fl-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-veloċità tat-tul kienu osservati fiż-żewġ gruppi tat-trattament.

Titjib statistikament u klinikament sinifikanti mil-linja bażi kien ukoll osservat fiż-żewġ gruppi tat-trattament għal parametri tal-kwalità tal-ħajja (inkluż IMPACT III).

Mitt pazjent (n=100) mill-Istudju pedjatriku CD komplew fi studju ta' estensjoni fit-tul u open-label. Wara 5 snin ta' terapija b'adalimumab, 74.0% (37/50) tal-50 pazjent li fadal fl-istudju kompla jkun fil remissjoni klinika, u 92.0% (46/50) tal-pazjenti komplew ikollhom rispons kliniku għal kull PCDAI.

Uveite pedjatrika

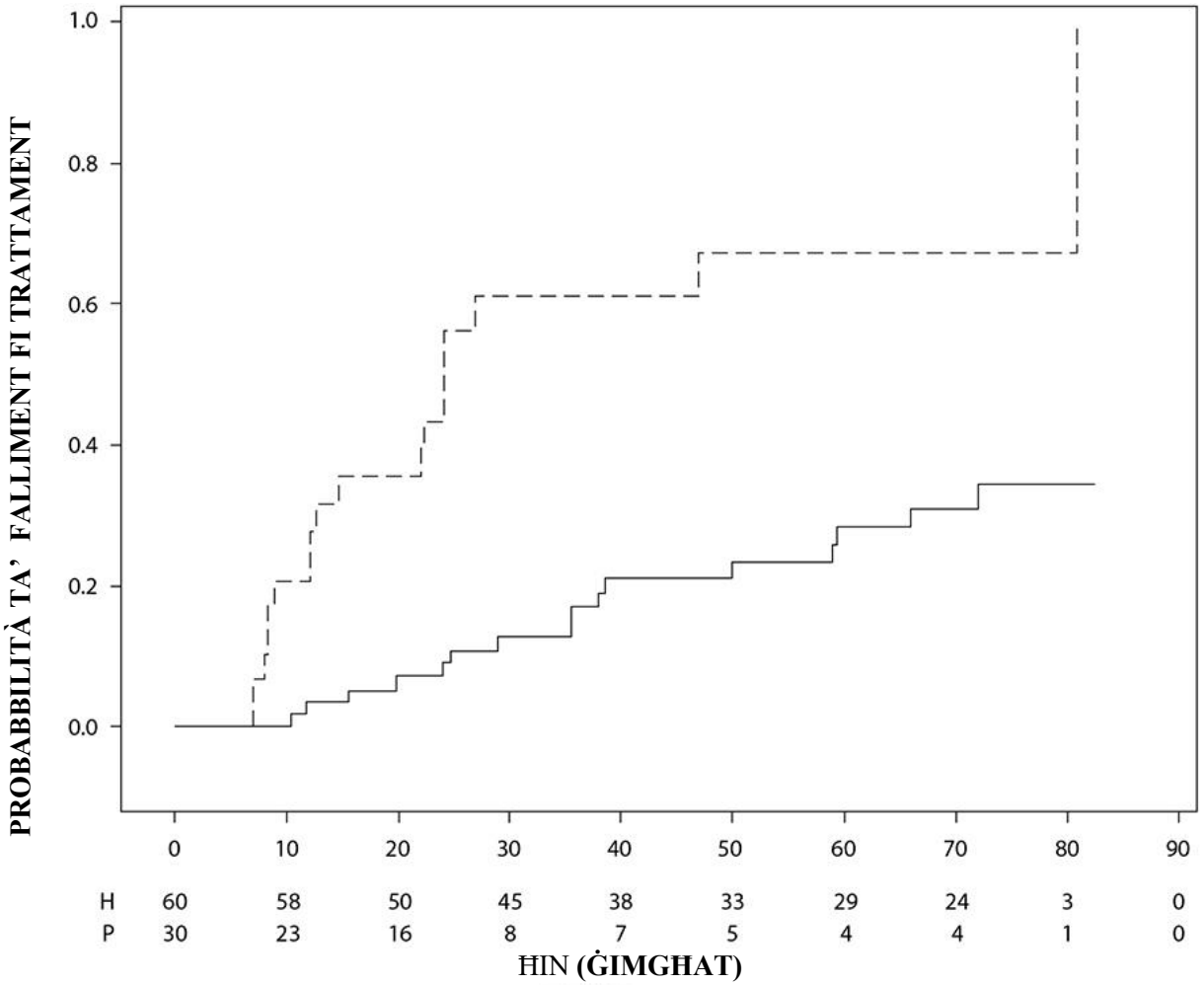
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali u double-masked b'90 pazjent pedjatriku minn 2 sa <18-il sena b'uveite anterjuri mhux infettiva assoċjata ma' JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il ġimgħa bi trattament ta' methotrexate. Il-pazjenti rċivew plaċebo jew 20 mg adalimumab (jekk <30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥30 kg) ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta' methotrexate.

Il-punt tat-tmiem primarju kien 'iż-żmien għall-falliment tat-trattament'. Il-kriterji li jiddeterminaw il-falliment tat-trattament kienu infjammazzjoni okulari li aggravaw jew sostnew nuqqas ta' titjib, titjib parzjali bl-iżvilupp ta' ko-morbiditajiet okulari sostnuti jew deterjorament ta' ko-morbidità okulari, użu mhux permess ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u sospensjoni tal-kura b'perjodu ta' estenzjoni ta' żmien.

Rispons kliniku

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti l-ħin għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-plaċebo (ara figura 2, P<0.0001 mit-test ta' log rank). Il-ħin medjan għall-falliment ta' trattament kien ta' 24.1 ġimgħa għal individwi ttrattati bi plaċebo, filwaqt li l-ħin medjan għall-falliment fit-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi ttrattati b'adalimumab għax inqas minn nofshom kellhom falliment fit-trattament. Adalimumab naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' falliment tat-trattament b'75% meta mqabbel mal-plaċebo, kif inhu muri mill-proporzjon ta' periklu (HR = 0.25 [95% CI: 0.12, 0.49]).

Figura 2: Kurvi ta' Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment tat-trattament fl-istudju pedjatriku tal-uveite



Nota: P = Plaċebo (Numru f'Riskju); H = Adalimumab (Numru f'Riskju).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

Wara t-teħid ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ (JIA) li kellhom 4 sa 17-il sena, il-livell minimu medju fl-istat fiss ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla minn ġimgħa 20 sa 48) kien 5.6 ±5.6 µg/ml (102% CV) meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 10.9 ±5.2 µg/ml (47.7% CV) meta adalimumab kien użat flimkien ma' methotrexate.

F'pazjenti b'JIA poliartikulari li kellhom bejn 2 sa <4 snin jew li għandhom min 4 snin il-fuq u li jiżnu <15 kg, dożati b'adalimumab 24 mg/m² trough steady-state medju ta' koncetrazzjoni ta' adalimumab fis-serum kien 6.0 ±6.1 µg/ml (101% CV) meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 7.9 ±5.6 µg/ml (71.2% CV) flimkien ma methotrexate.

Wara l-għoti ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, il-livell minimu medju fl-istat fiss ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla f'ġimgħa 24) kien 8.8 ±6.6 µg/ml meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 11.8 ±4.3 µg/ml meta adalimumab kien użat flimkien ma' methotrexate

Wara l-amministrazzjoni ta' 0.8 mg/kg (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika, il-medja ± SD ta' koncetrazzjoni minimali medja fissa ta' adalimumab kienet ta' madwar 7.4 ±5.8 µg/ml (79% CV).

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom CD moderata sa severa, id-doża tal-bidu ta' adalimumab open-label kienet 160/80 mg jew 80/40 mg f'ġimgħat 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddeppendi fuq punt ta' limitu tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 jew għall-grupp ta' trattament ta' manteniment tad-Doża Standard (40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) jew għall-grupp tad-Doża Baxxa (20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) abbażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. Il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum milħuqa f'ġimgħa 4 kienet 15.7 ±6.6 µg/ml f'pazjenti ≥40 kg (160/80 mg) u 10.6 ±6.1 µg/ml f'pazjenti <40 kg (80/40 mg).

Għal pazjenti li baqgħu jieħdu l-kura każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab f'ġimgħa 52 kienet 9.5 ±5.6 µg/ml għall-grupp li kien qed jingħata d-Doża Standard u 3.5 ±2.2 µg/ml għall-grupp li kien qed jingħata d-Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu kura b'adalimumab eow għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża tagħhom żdiedet minn ġimgħa iva u ġimgħa le għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fis-serum f'ġimgħa 52 kienet 15.3 ±11.4 µg/ml (40/20 mg, kull ġimgħa) u 6.7 ±3.5 µg/ml (20/10 mg, kull ġimgħa).

L-esponimentta' Adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite kienet imbassra bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni bbażata fuq farmakokinetika ta' indikazzjoni minn pazjenti pedjatriċi oħra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika minorenni, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata mal-entesite). M'hemmx tagħrif dwar l-esponiment kliniku dwar l-użu ta' doża kbira fi tfal <6 snin. L-esponimenti mbassra jindikaw li fin-nuqqas ta' methotrexate, doża kbira tista' twassal għal żieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

Relazzjoni bejn espożizzjoni u rispons fil-popolazzjoni pedjatrika

Fuq il-bażi tad-dejta tal-prova klinika f'pazjenti b'JIA (pJIA u ERA), ġiet stabbilita relazzjoni bejn l-esponiment u r-rispons bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u r-rispons Ped ACR 50. Il-konċentrazzjoni apparenti ta' adalimumab fil-plażma li tipproduċi nofs il-probabbiltà massima ta' rispons Ped ACR 50 (EC50) kienet ta' 3 µg/ml (95% CI: 1 – 6 µg/ml).

Relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons bejn il-konċentrazzjoni ta' adalimumab u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika severa ġew stabbiliti għal PASI 75 u PGA xejn jew minimali, rispettivament. PASI 75 u PGA xejn jew minimali żdiedu b'konċentrazzjonijiet jiżdiedu ta' adalimumab, it-tnejn b'EC50 apparenti simili ta' madwar 4.5 µg/ml (95% CI 0.4–47.6 u 1.9–10.5, rispettivament).

Adulti

Wara t-teħid taħt il-gilda ta' doża waħda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kien bil-mod, bl-ogħla punt ta' konċentrazzjoni fis-serum jintlaħaq madwar 5 ijiem wara li jittieħed. Il-biodisponibiltà medja assoluta ta' adalimumab stimata minn tliet studji wara t-teħid ta' doża waħda ta' 40 mg taħt il-ġilda kienet ta' 64%. Wara dożi waħdenin meħuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjoni kienet proporzjonali għad-doża. Wara dożi ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tneħħija mill-ġisem varjat minn 11 sa 15 mL/siegħa, il-volum ta' distribuzzjoni (Vss) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-fażi terminali kienet ta' bejn wieħed u ieħor gimagħtejn. Il-konċentrazzjoni ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' ħafna pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika varjaw minn 31 – 96% minn dawk fis-serum.

Wara t-teħid ta' adalimumab 40 mg taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika (RA), il-medja tal-konċentrazzjoni fil-livell minimu fl-istat fiss kienet ta' madwar 5 µg/ml (mingħajr it-teħid konkomitanti ta' methotrexate) u minn 8 sa 9 µg/ml (bit-teħid konkomitanti ta' methotrexate), rispettivament. Il-livelli minimali fissi fis-serum ta' adalimumab żdiedu bejn wieħed

u ieħor proporzjonalment mad-doża wara t-teħid ta' 20, 40 u 80 mg dożaġġ ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le u kull ġimgħa.

F'pazjenti adulti li jbatu mill-psorjasi, il-medja tal-konċentrazzjoni fil-livell minimu fl-istat fiss kienet ta' 5 µg/ml meta kienet qiegħda tingħata kura b'adalimumab 40 mg mogħti waħdu ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), id-doża kbira tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 5.5 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. Doża kbira tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 12 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease) li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimi medji fl-istat fiss ta' madwar 7 µg/ml.

F'pazjenti adulti b'uveite, doża kbira tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda minn ġimgħa 1, irriżultat f'konċentrazzjonijiet medji fl-istat fiss ta' madwar 8 sa 10 µg/ml.

L-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetiku tal-popolazzjoni u farmkokinetiku/farmakodinamiku bassar espożizzjoni u effikaċja ta' adalimumab komparabbli f'pazjenti ttrattati b'80 mg ġimgħa iva ġimgħa le meta mqabbel ma' 40 mg kull ġimgħa (inkluż pazjenti adulti b' RA, HS, UC, CD jew Ps, pazjenti b'HS adolexxenti, u pazjenti pedjatriċi ≥ 40 kg b'CD u UC).

Eliminazzjoni

Analiżi tal-farmakokinetika tal-populazzjoni bi stħarriġ fuq 'il fuq minn 1 300 pazjent bl-AR wera xaqlib lejn turija aktar għolja ta' tneħħija ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jiżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-eta' kellhom effett minimu fuq it-tneħħija ta' adalimumab. Ġie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab ħieles (mhux imwaħħal ma anti-korpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu.

Indeboliment epatiku jew renali

Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

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

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji ta' l-effett tossiku ta' doża waħda, l-effett tossiku ta' dożi ripetuti u tal-ġenotossiċità, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Sar studju fuq l-effett tat-tossiċità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinomologi b'0, 30 u 100 mg/kg (9 – 17-il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' ħsara kkaġunata b'adalimumab fuq il-feti. La saru studji karċinoġeniċi, u lanqas stima stàndard ta' fertilità u tossiċità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minħabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korp li jirreaġixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u għal-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtraliżżaw fil-bhejjem gerriema.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Monosodium glutamate
Sorbitol (E420)
Methionine

Polysorbate 80
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Żomm is-siringa mimlija għal lest fil-pakett ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

Hulio siringa waħda mimlija għal-lest tista' tinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25° C għal perjodu ta' mhux aktar minn 8 ġimgħat. Is-siringa mimlija għal-lest għandha tkun protetta mid-dawl, u tintrema jekk ma tkunx użata f'dawk l-8 ġimgħat.

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

Hulio 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss bi protettur tal-labra awtomatiku. Is-siringa hi magħmula minn plastik tal-polimer cyclo olefin b'tapp (lastku tal-chlorobutyl) u labra (tal-azzar inossidabbli) b'għatu tal-labra (tal-butyl/ diene blend polymer u polypropylene).

Daqsijiet tal-pakketti ta':
• 1 siringa mimlija għal-lest
• 2 siringi mimlija għal-lest

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-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Settembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 03 ta' Awwissu 2023

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/

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hulio 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GĦAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett b'doża waħda ta' 0.8 mL fih 40 mg adalimumab.

Adalimumab huwa anti-korp uman monoklonali rikombinanti, prodott fiċ-ċelluli ta' l-ovarji tal-ħamster ċiniż.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull kunjett fih 38.2 mg sorbitol (E420).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara jew ftit opalixxenti, bla kulur sa isfar jagħti fil-kannella ċar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Hulio meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa indikat għall-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, f'pazjenti li għandhom sentejn (2) jew aktar, li ma kellhomx rispons kif mistenni għal kura b'mediċini anti-rewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard (DMARDs). Hulio jista' jingħata waħdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tal-kura b'methotrexate ma tkunx tajba (għall-effikaċja ta' meta jingħata waħdu ara sezzjoni 5.1). Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn (2).

Artrite relatata mal-entesite

Hulio huwa indikat għall-kura ta' artrite attiva relatata mal-entesite f'pazjenti, ta' 6 snin jew akbar, li kellhom rispons inadegwat għal, jew li ma jittollerawx, terapija konvenzjonali (ara sezzjoni 5.1).

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka severa u kronika fit-tfal u adolexxenti minn 4 snin 'il fuq u li kellhom rispons inadegwat jew huma kandidati mhux xierqa għat-terapija topika u fototerapiji.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti

Hulio huwa indikat fi trattament ta' hidradenitis suppurativa (acne inversa) li hi minn attiva modera sa severa f'adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali ta' HS sistemika (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Hulio huwa indikat għall-kura tal-marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin 'il fuq) li kellhom rispons inadegwat għall-kura konvenzjonali inkluż terapija ta' nutrizzjoni primarja u kortikosterojde u/jew immunomodulatur, jew ma jittollerawx jew għandhom kontraindikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' kolite ulċerattiva attiva li hi minn moderata sa severa f'pazjenti pedjatriċi (minn 6 snin 'il fuq) li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali inkluži kortikosterojdi u/jew 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew f'pazjenti li huma intolleranti għal, jew li jkollhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

Uveite Pedjatrika

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' uveite pedjatrika anterjuri kronika mhux infettiva f'pazjenti minn sentejn (2) 'il fuq li kellhom rispons inadegwat għal jew li ma jittollerawx terapija konvenzjonali, jew li fihom it-terapija konvenzjonali mhix adattata.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Hulio għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjosi u fil-kura ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Hulio. L-oftalmologi huma avżati jikkonsultaw ma' speċjalista xieraq qabel ma jinbeda t-trattament b'Hulio (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti ttrattati b'Hulio għandhom jingħataw il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ xieraq fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Hulio jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li dan hu tajjeb għalihom, u jekk ikun hemm sorveljanza medika ta' wara l-kura skont il-bżonn.

Matul il-kura b'Hulio, terapiji oħra (eż., kortikosterojdi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li għandhom minn sentejn 'l fuq

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio għal pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li għandhom minn sentejn (2) 'l fuq hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 1). Hulio jittieħed ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 1: Doża ta' Hulio għal pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Piż tal-pazjent:	Skeda tad-dożaġġ
10 kg sa <30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Informazzjoni li għandna turi li r-rispons kliniku jintleħaq fi 12-il ġimgħa ta' kura. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perjodu ta' żmien, wieħed għandu jerġa' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn (2) għal din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Artrite relatata mal-entesite

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom minn 6 snin 'il fuq hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 2). Hulio jittieħed ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 2: Doża ta' Hulio għal pazjenti b'entesite relatata mal-artrite

Piż tal-pazjent:	Skeda tad-dożaġġ
15 kg sa < 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom inqas minn 6 snin. Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio f'pazjenti bil-psorjasi tal-plakka li għandhom minn 4 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 3). Hulio jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 3: Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi bi psorijasi tal-plakka

Piż tal-pazjent:	Skeda tad-dożaġġ
15 kg sa < 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża
≥ 30 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża

Terapija kontinwa lil hinn minn 16-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjent li ma jkunx qiegħed jirrispondi f'dan il-perjodu ta' żmien.

Jekk trattament mill-ġdid b'Hulio huwa indikat, għandha tiġi segwita il-gwida ta' hawn fuq rigward id-doża u t-tul tat-trattament.

Is-sigurtà ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka ġiet evalwata għal medja ta' 13-il xahar.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal li għandhom anqas minn 4 snin għal din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti (minn 12-il sena, li jiżnu mill-anqas 30 kg)

M'hemm l-ebda provi kliniċi b'adalimumab f'pazjenti adolexxenti bi HS.

Il-pożoloġija ta' adalimumab f'dawn il-pazjenti ġiet iddeterminata minn mudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio hija ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew f'ġimgħa 1 permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

F'pazjenti adolexxenti b'rispons inadegwat għal Hulio 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, żieda fid- doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le tista' tiġi kkunsidrata.

Antibijotiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Hulio jekk ikun meħtieġ. Huwa rrakkomandat li l-pazjent għandu juża likwidu topiku antisettiku għall-ħasil fuq il-leżjonijiet HS tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Hulio.

It-tkomplija tat-terapija għal aktar minn 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'każ ta' pazjent li ma kellux rispons f'dan il-perjodu.

Jekk it-trattament jiġi interrott, Hulio jista' jiġi introdott mill-ġdid kif xieraq.

Il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament kontinwu li jitkompla fit-tul għandhom jiġu evalwati perjodikament (ara d-dejta tal-adulti fis-sezzjoni 5.1).

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal li għandhom anqas minn 12-il sena f'din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio f'pazjenti bil-marda ta' Crohn li għandhom minn 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 4). Hulio jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 4: Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Crohn

Piż tal-pazjent:	Doża tal-bidu	Doża ta' manteniment mibdija fir-4 Ġimgħa
<40 kg	• 40 mg f'Ġimgħa 0 u 20 mg f'Ġimgħa 2 F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar rapidu għal terapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista' jkun ogħla bl-użu tad-doża tal-bidu l-aktar għolja, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 80 mg f'Ġimgħa 0 u 40 mg f'Ġimgħa 2	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥40 kg	• 80 mg f'Ġimgħa 0 u 40 mg f'Ġimgħa 2 F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar rapidu għal terapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista' jkun ogħla bl-użu tad-doża tal-bidu l-aktar għolja, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 160 mg f'Ġimgħa 0 u 80 mg f'Ġimgħa 2	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Pazjenti li jesperjenzaw rispons insuffiċjenti jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-dożaġġ:
- < 40 kg: 20 mg kull ġimgħa
- ≥40 kg: 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Terapija kontinwa lil hinn minn 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjent li ma jkunx qiegħed jirrispondi f'dan il-perjodu ta' żmien.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal li għandhom anqas minn 6 snin għal din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Id-doża rakkomandata ta' Hulio għal pazjenti minn 6 sa 17-il sena b'kolite ulċerattiva hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 5). Hulio jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 5. Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva

Piż tal-pazjent	Doża ta' induzzjoni	Doża ta' manteniment mibdija f'Ġimgħa 4*
< 40 kg	• 80 mg f'Ġimgħa 0 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) u 40 mg f'Ġimgħa 2 (mogħtija bħala injezzjoni waħda ta' 40 mg)	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	• 160 mg f'Ġimgħa 0 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'Ġimgħa 2 (mogħtija bħala	80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

	żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata)	

* Pazjenti pedjatriċi li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu Hulio għandhom ikomplu bid-doża ta' manteniment preskritta lilhom.

Terapija kontinwa għal aktar minn 8 ġimgħat għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjenti li ma jurux sinjali ta' rispons f'dan il-perjodu ta' żmien.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Hulio fit-tfal b'età inqas minn 6 sena f'din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi differenti skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Uveite pedjatrika

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio f'pazjenti pedjatriċi b'uveite li għandhom sentejn (2) jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 6). Hulio jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Fl-uveite pedjatrika, m'hemm l-ebda esperjenza fit-trattament b'Hulio mingħajr kura konkomitanti b'methotrexate.

Tabella 6: Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi b'uveite

Piż tal-pazjent	L-Iskeda tad-dożaġġ
<30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien ma' methotrexate
≥30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien ma' methotrexate

Meta tinbeda t-terapija b'Hulio, id-doża kbira tal-bidu ta' 40 mg għal pazjenti <30 kg jew 80 mg għal pazjenti ≥30 kg tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tat-terapija tal-manteniment. M'hemmx dejta klinika dwar l-użu ta' doża kbira tal-bidu ta' Hulio fit-tfal ta' <6 snin (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal li għandhom anqas minn 2-il sena f'din l-indikazzjoni.

Huwa rrakkomandat li l-benefiċċju u r-riskju tat-trattament fit-tul kontinwu għandhom jiġu evalwati fuq bażi annwali (ara sezzjoni 5.1).

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

<u>Indeboliment renali u/jew epatiku</u>

Adalimumab ma kienx studjat f'dawn il-popolazjonijiet ta' pazjenti. Ma jistax ikun hemm rakkomandazzjoni fuq id-doża.

<u>Metodu ta' kif għandu jingħata</u>

Hulio jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda. Struzzjonijiet kompluti huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif.

Pinna ta' 40 mg u siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg huma wkoll disponibbli għal pazjenti biex tingħata d-doża sħiħa ta' 40 mg.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tuberkulosi attiva jew infezzjonijiet oħra severi bħal sepsis, u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (NYHA klassi III/IV) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Biex titjieb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-prodott mediċinali u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandhom ikunu miktubin b'mod ċar.

Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat- fattur tan-nekrożi tat-tumur (TNF) huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji. Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' iżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjoni. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż it-tuberkuloži, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura b'adalimumab. Minħabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tieħu sa erba' xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b'Hulio sakemm jiġu kkontrollati l-infezzjonijiet. F'pazjenti li kienu diġà esposti għat-tuberkuloži u pazjenti li vvjaġġaw f'żoni ta' riskju għoli ta' tuberkuloži jew mikożji endemiċi bħal istoplasmożi, kokkidijojdomikożi, jew blastomikożi, ir-riskji u l-benefiċċji tat-terapija b'Hulio għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda l-kura (ara *Infezzjonijiet opportunistiċi oħra*).

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura b'Hulio għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jgħaddu minn evalwazzjoni dijanjostika sħiħa. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, it-teħid ta' Hulio għandu jitwaqqaf u għandha tingħata kura xierqa b'aġenti antimikrobijotiċi jew antifungali sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' adalimumab fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfeġġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippredisponu lill-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis kkawżati minn batterji, myco-batterji, fungus invażiv, parassiti, virus u infezzjonijiet opportunistiċi oħra bħal listerjożi, leġinelloži u pnewmoċistite, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab.

Infezzjonijiet oħra serji osservati fi provi kliniċi jinkludu pnewmonja, infjammazjoni fil-kliewi (pyelonephritis), artrite settika u settiċemija. Kienu rrapurtati wkoll każijiet fatali jew fejn il-pazjenti kellhom jiddaħħlu l-isptar.

Tuberkulosi

Tuberkulosi, inkluż attivazzjoni mill-ġdid u bidu ġdid ta' tuberkuloži, kienet irrappurtata f'pazenti li jirċievu adalimumab. Ir-rapporti inkludew każijiet ta' tuberkuloži li nstabet fil-pulmun u tuberkuloži li instabet barra mill-pulmun (jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa).

Qabel tinbeda l-kura b'Hulio, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkuloži kemm attiva kif ukoll mhux attiva ("rieqda"). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi eżaminazzjoni medika tal-pazjenti fid-dettall, bl-istorja tat-tuberkuloži jew esponimenti għal persuni b'tuberkuloži attiva li seta' kien hemm fil-passat, u terapija immunosuppressanti li ngħatat fil-passat u/jew li tkun qiegħda tingħata. Testijiet xierqa għall-iċċekkjar (jiġifieri test tal-ġilda għat-tuberkolina u X-ray tas-sider) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu japplikaw). Huwa rrakkomandat li l-fatt li dawn it-testijiet saru u r-riżultati jitniżżlu fuq il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent. Min jagħti l-mediċina huwa mfakkar fir-riskju ta' testijiet negattivi tal-ġilda għat-tuberkolina foloz, speċjalment f'pazjenti li huma morda serjament jew li għandhom immunità kompromessa.

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkuloži attiva, it-terapija b'Hulio m'għandhiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

Fis-sitwazzjonijiet kollha deskritti hawn taħt, il-bilanċ ta' benefiċċju/riskju tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni kbira.

Jekk ikun hemm suspett ta' tuberkuloži rieqda, għandu jiġi kkonsultat tabib li jkun espert fil-kura tat-tuberkuloži.

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkuloži rieqda, għandha tinbeda kura xierqa bi trattament profilattiku għal kontra t-tuberkuloži qabel ma tinbeda l-kura b'Hulio, u skont rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkuloži għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel ma tinbeda l-kura b'Hulio f'każ ta' pazjenti b'fatturi ta' riskji diversi jew sinifikanti għat-tuberkuloži minkejja test negattiv għat-tuberkuloži u f'każ ta' pazjenti li għandhom storja ta' tuberkuloži rieqda jew attiva, u li fil-każ tagħhom ma jistax jiġi kkonfermat jekk huma ħadux kura adegwata għaliha jew le.

Minkejja trattament profilattiku għat-tuberkuloži, kien hemm każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tat-tuberkuloži f'pazjenti ttrattati b'adalimumab. Uħud mill-pazjenti li rċevew b'suċċess kura għat-tuberkuloži attiva reġgħu żviluppaw tuberkuloži fl-istess waqt li kienu qegħdin jiġu ttrattati b' adalimumab.

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex jitolbu parir mediku jekk sinjali/sintomi li jindikaw infezzjoni tat-tuberkuloži (eż, sogħla persisitenti, telf ta' muskoli/tnaqqis fil-piż, deni ta' grad baxx, telqa) ifeġġu waqt jew wara t-terapija b'Hulio.

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra

Infezzjonijiet opportunistiċi, li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab. Dawn l-infezzjonijiet ma ġewx innutati mill-ewwel f'pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat-TNF u dan irriżulta f'dewmien biex jinbeda trattament addattat, u xi drabi wassal għal-riżultat fatali.

F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali u sintomi bħal dawk ta' deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, telf tal-piż, ixoqq l-għaraq għalihom, sogħla, diffikulta biex jieħdu n-nifs, u/jew ikollhom infiltrate fil-pulmun jew sintomi serji oħra ta' mard sistemiku flimkien ma' jew mingħajr xokk, għandha tigi kkunsidrata infezzjoni fungali invażiva u l-għoti ta' Hulio għandu jitwaqqaf immedjatament. F'dawn il-pazjenti, id-dijanjosi u l-amministrazzjoni ta' kura ewlenija antifungali, għandhom isiru wara konsultazzjoni ma tabib espert fil-kura ta' pazjenti b' infezzjonijiet fungali invażivi.

<u>Attivazzjoni mill-ġdid ta' Epatite B</u>

Seħħet attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B f'pazjenti li kienu qed jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż adalimumab, u li kienu jġorru dan il-virus b'mod kroniku (jigifieri pozittivi għall-antiġen tal-wiċċ). Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda l-kura b'adalimumab, pazjenti għandhom jiġu ttestjati

għal infezzjoni tal-HBV. F'pazjenti li jkollhom test pożittiv għall-infezzjoni ta' epatite B, huwa rrakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma' tabib espert fil-kura tal-epatite B.

Persuni li jġorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura b'adalimumab għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni tal-HBV attiva matul it-terapija u għal diversi xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata minn trattament ta' pazjenti li jġorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid ta' l-HBV. Hulio għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija antivirali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata ta' appoġġ f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV.

Effetti Newroloġiċi

Antagonisti ta' TNF, inkluż adalimumab, ġew assoċjati f'okkażjonijiet rari ma' sintomi kliniċi tal-bidu ġodda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffettwa il-mijelina tan-nervituri fis-sistema nervuża ċentrali u jinkludu skleroži multipla u nevrite ottika u mard li jaffettwa l-mijelina tan-nervituri fis-sistema periferali, li jinkludu s-sindrome ta' Guillain-Barré. Min jagħti l-mediċina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' adalimumab f'pazjenti li diġà għandhom, jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffettwaw il-mijelina fis-sistema nervuża ċentrali jew periferali; twaqqif ta' Hulio għandu jiġi kkunsidrat jekk jiżviluppa xi wieħed minn dawn id-disturbi. Hemm assoċjazzjoni magħrufa bejn uveite intermedja u disturbi ta' demjelinizzjoni ċentrali. Valutazzjoni newroloġika għandha ssir f'pazjenti b'uveite intermedja mhux infettiva qabel il-bidu tat-terapija b'Hulio u regolarment matul it-trattament biex tevalwa għal disturbi li jaffettwaw il-mijelina ċentrali li jeżistu minn qabel jew li jiżviluppaw.

Reazzjonijiet allerġiċi

Waqt provi kliniċi, reazzjonijiet allerġiċi serji assoċjati mal-użu ta' adalimumab kienu rari. Waqt provi kliniċi, reazzjonijiet allerġiċi li mhumiex serji assoċjati ma' adalimumab ma kinux komuni. Rapporti ta' reazzjonijiet allerġiċi serji, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati wara l-għoti ta' adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allerġika serja oħra, l-għoti ta' Hulio għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

Fi studju ta' 64 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika li kienu ttrattati b'adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensittività eċċessiva imdewma, tnaqqis fil-livelli ta' immunoglobuli, jew tibdil fin-numri ta' ċelluli effettivi T-, B-, NK-, monoċistiċi/makrofaġi, u newtrofili.

Tumuri malinni u disturbi fit-tkattir taċ-ċelluli fil-limfa

Fil-porzjonijiet kontrollati tal-provi kliniċi ta' antagonisti ta' TNF, ġew osservati aktar każi ta' tumuri malinni, inkluż limfoma, f'pazjenti li jirċievu xi anagonist ta' TNF, meta ipparagunati ma' pazjenti kontrollati. Madankollu, l-okkorrenza kienet rari. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, każijiet ta' lewkimja ġew irrapurtati f' pazjenti li jirċievu xi anagonist ta' TNF. Barra minn hekk, hemm sfond ta' riskju akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv ħafna, li jikkomplika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibilità ta' żvilupp ta' tumuri limfoma, lewkimja jew tumuri malinni oħra f'pazjenti ttrattati b'xi antagonist ta' TNF.

Ġew irrapurtati wkoll xi tumuri malinni oħra, xi wħud fatali, fit-tfal, adolexxenti, u adulti żgħar (sa 22 sena) ttrattati b'xi antagonisti tat-TNF (fejn il-kura tkun inbdiet ≤18-il sena), li jinkludu adalimumab wara li tqiegħed fuq is-suq. Bejn wieħed u ieħor nofs il-każijiet kienu limfomas. Il-każijiet l-oħra kienu tumuri malinni oħra u inkludew malinni rari li normalment jiġu assocjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju ta' żvilupp ta' tumuri malinni fit-tfal u adolexxenti ttrattati b' antagonisti tat-TNF.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti trattati b'adalimumab. Dan it-tip ta' limfoma taċ-Ċelluli T rari hu aggressiv ħafna u ġeneralment ikun fatali. Xi wħud min dawn il-limfomi epatospleniċi taċ-Ċelluli T b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti adulti żgħar meta kienu qed jigu trattati wkoll b'azathioprine jew 6-mercaptopurine li jintuzaw għall-kura ta' mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali b'kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u adalimumab għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti ttratati b'Hulio (ara sezzjoni 4.8).

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkompliet il-kura b'adalimumab f'pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'adalimumab ta' dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti kollha, b'mod speċjali dawk il-pazjenti li jkollhom storja medika ta' kura immunosoppressiva estensiva, jew pazjenti li jbatu bil-psorjasi li jkollhom storja ta' kura psoralen + dawl ultravjola A (PUVA), għandhom jiġu eżaminati qabel u matul il-kura b'Hulio biex isir magħruf jekk għandhomx kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrapurtati f'pazjenti ttrattati bl-antagonisti ta' TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' l-antagonist ieħor tat-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq, f'pazjenti ttrattati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu ħafna. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuża kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' tumur malinn minħabba li jpejpu ħafna.

Bl-informazzjoni kurrenti mhuiex magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jeffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li għandhom kolite ulċerattiva u li għandhom risku akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (per eżempju pazjenti li kellhom kolite ulċerattiva għal-tul ta' żmien, jew kolanġite bi skleroži ewlenija), jew dawk il-pazjenti li kellhom storja ta' displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira, għandhom jiġu ċċekkjati għal displasja kull ċertu żmien qabel it-terapija u matul iż-żmien tal-mard tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsija skont rakkomandazzjonijiet lokali.

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenija, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'antagonisti tat-TNF. Avvenimenti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenija li hi medikament sinifikanti (eż. trombożitopenija, lewkopenija) ġew irrappurtati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelluli tad-demm (eż. deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Hulio. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'adalimumab f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom anormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

Tilqim

Fi studju li sar fuq 226 individwu adult li jbatu minn artrite rewmatika u li kienu ttrattati b'adalimumab jew bi plaċebo, ġew osservati risponsi simili ta'antikorpi għat-tilqima b'vaċċin standard 23-valent ta' pnewmokokkali u t-tilqima tal-virus trivalenti tal-influwenza. M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja tal-infezzjoni permezz ta' vaċċini ħajjin f'pazjenti li jirċievu adalimumab.

Hu rrakkomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jieħdu t-tilqim kollu li jifdal skont il-linji gwdia kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdew it-terapija b'adalimumab.

Pazjenti li jkunu qegħdin fuq il-kura b'adalimumab jistgħu jirċievu tilqim f'daqqa, minbarra vaċċini ħajjin. Amministrazzjoni ta' vaċċini ħajjin (eż. tilqim tal-BCG) fit-trabi esposti għal adalimumab fl-utru mhux rakkomandat sa 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' adalimumab fl-omm waqt it-tqala.

Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb

Fi prova klinika li saret b'antagonist ta' TNF ieħor, ġie osservat li l-insuffiċjenza konġestiva tal-qalb marret għall-agħar, u li minħabba l-insuffiċjenza konġestiva tal-qalb żdiedu l-imwiet. Każi ta' fejn l-insuffiċjenza konġestiva tal-qalb marret għall-agħar ġew irrappurtati wkoll f'pazjenti li jirċievu adalimumab. Adalimumab għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb ħafifa (NYHA Klassi I/II). Adalimumab huwa kontraindikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). Il-kura b'Hulio għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravawlhom is-sintomi eżistenti ta' insuffiċjenza konġestiva tal-qalb.

Proċessi awtoimmuni

Il-kura b'Hulio tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta' antikorpi awtoimmuni. L-impatt tal-kura b'adalimumab fit-tul fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmuni mhuwiex magħruf. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw sindrome li jixbah lis-sindrome tal-lupus wara li tkun ingħatat kura b'Hulio, u jkun pożittiv għall-antikorpi kontra DNA li hi double stranded, m'għandhiex tingħata aktar kura b'Hulio (ara sezzjoni 4.8).

L-għoti flimkien ta' DMARDS bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF

Fi studji kliniċi fejn intużaw flimkien anakinra u antagonist ieħor ta' TNF, etanercept, ġew osservati infezzjonijiet serji, u ma kienx hemm żieda ta' xi benefiċju kliniku meta pparagunat ma' l-għoti ta' etanercept waħdu. Minħabba n-natura ta' l-effetti avversi li ġew osservati bil-kura ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll ma' l-għoti ta' anakinra flimkien ma' antagonisti ta' TNF oħra. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' adalimumab u anakinra mhuwiex irrakkomandat. (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' adalimumab ma' DMARDS bijoloġiċi oħra (eż. anakinra u abatacept) jew antagonisti ta' TNF oħra mhux irrakkomandat fuq bażi ta' żieda possibli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet farmakoloġiċi potenzjali oħra. (ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurġiċi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab hija limitata. Jekk tkun ippjanata proċedura kirurġika, il-half life twila ta'adalimumab għandha tiġi kkunsidrata. Pazjent li jkollu bżonn operazzjoni waqt li jkun qiegħed jieħu Hulio għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittieħdu azzjonijiet xierqa. L-esperjenza ta' sigurtà f'pazjenti li jiġu operati biex jinbidlulhom il-ġogi waqt li jkunu qegħdin jirċievu adalimumab hija limitata.

Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

Il-fatt li ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda ta' Crohn (Crohn's disease) jista' jindika l-preżenza ta' kontrazzjoni fissa riżultat ta' fibroži u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurġika. Id-dejta disponibbli turi li adalimumab ma jikkaġunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-agħar, u lanqas ma jikkawżahom.

Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji (3.7%) f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u ttrattati b'adalimumab kienet akar għolja mill-frekwenza ta' infezzjonijiet f'pazjenti taħt il-65 sena (1.5%). Xi wħud min dawn kellhom ukoll riżultat ta' fatalita'. Għandha tingħata attenzjoni partikolari rigward ir-riskju ta' infezzjonijiet meta jiġu ttrattati pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Ara s-sezzjoni ta' tilqim aktar il-fuq.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sorbitol
Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol (E420). Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose (HFI) m'għandhomx jieħdu/jingħataw din il-mediċina.

Sodium
Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.8 mL, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika, bl-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u bl-artrite psorijatika li jieħdu adalimumab waħdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jieħdu methotrexate flimkien ma' adalimumab. Il-formazzjoni ta' antikorpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma' methotrexate, meta kkumparat mal-użu ta' adalimumab waħdu bħala kura. L-għoti ta' adalimumab mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta'antikorpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

L-għoti flimkien ta' Hulio ma' anakinra mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti flimkien ta' Hulio ma' abatacept mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw użaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu użawh sa mill-inqas ħames xhur wara l-aħħar trattament b'Hulio.

Tqala

Numru kbir (madwar 2 100) ta' tqaliet miġbura prospettivament esposti għal adalimumab li rriżultaw fi twelid ħaj, b'riżultati magħrufa, inkluż aktar minn 1 500 esposti matul l-ewwel trimestru, ma jindikax żieda fir-rata ta' malformazzjoni f'tarbija tat-twelid.

F'reġistru ta' koorti prospettiv, ġew irreklutati 257 mara b'artrite rewmatojde (RA, rheumatoid arthritis) jew bil-marda ta' Crohn (CD, Crohn's disease) ittrattati b'adalimumab għallinqas matul l-ewwel trimestru u 120 mara b'RA jew CD mhux ittrattati b'adalimumab. Il-punt ta' tmiem primarju kien il-prevalenza mat-twelid ta' difetti maġġuri mat-twelid. Ir-rata ta' tqaliet li jintemmu b'għallinqas tarbija tat-twelid ħajja waħda b'difett maġġuri mat-twelid kienet 6/69 (8.7%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b' RA u 5/74 (6.8%) fin-nisa mhux ittrattati b'RA (OR mhux aġġustata 1.31, 95% CI 0.38-4.52) u 16/152 (10.5%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b'CD u 3/32 (9.4%) fin-nisa mhux ittrattati b'CD (OR mhux aġġustat 1.14, 95% CI 0.31-4.16). L-OR aġġustata (li tammonta għal differenzi fil-linja bażi) kienet 1.10 (95% CI 0.45-2.73) b'RA u CD ikkombinati. Ma kien hemm ebda differenza distinta bejn nisa ttrattati b'adalimumab u nisa mhux ittrattati b'adalimumab għall-punti ta' tmiem sekondarji aborti spontanji, difetti minuri mat-twelid, twelid qabel iż-żmien, daqs mat-twelid u infezzjonijiet serji u opportunistiċi u ebda mewt mat-twelid jew malinn ma ġie rrapportat. L-interpretazzjoni tad-data jista' jkollha impatt minħabba limitazzjonijiet metodoloġiċi tal-istudju, inkluż daqs tal-kampjun żgħir u disinn mhux randomizzat.

Fi studju dwar it-tossiċità fl-iżvilupp li sar fuq ix-xadini, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità fl-omm, fl-embriju jew ta' teratoġeniċità. Informazzjoni qabel adalimumab tpoġġa fuq is-suq dwar it-tossiċità wara t-twelid m'hiex disponibbli (ara sezzjoni 5.3).

Minħabba li adalimumab jimpedixxi t-TNFα, it-teħid tiegħu waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali tat-tarbija tat-twelid. Matul tqala, adalimumab għandu jintuża biss jekk dan ikun meħtieġ b'mod ċar.

Adalimumab jista' jaqsam il-plaċenta għal ġos-serum ta' trabi mwielda min-nisa li kienu trattati b'adalimumab waqt it-tqala. Għalhekk, dawn it-trabi jistgħu ikollom riskju akbar għal-infezzjoni. L-amministrazzjoni ta' tilqim tat-tip ħaj (eż. tilqim tal-BCG) fi trabi li ġew esposti għal adalimumab fil-ġuf, mhix rakkomandata sa 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' adalimumab fl-omm waqt it-tqala.

Treddigħ:

Informazzjoni limitata mil-litteratura ppubblikata tindika li adalimumab joħroġ mal-ħalib tas-sider tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet baxxi ħafna bil-preżenza ta' adalimumab fil-ħalib tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet ta' 0.1% sa 1% tal-livell tas-serum maternali. Meta jingħata mil-ħalq, il-proteini tal-immunoglobulina G jgħaddu minn proteoliżi intestinali u għandhom bijodisponibilità baxxa. Ma huwa mistenni ebda effett fuq trabi tat-twelid/tfal żgħar. Konsegwentament, adalimumab jista' jintuża matul it-treddigħ.

Fertilità

Qabel il-prodott tpoġġa fuq is-suq, ma kienx hemm informazzjoni fuq l-effett ta' adalimumab fuq il-fertilita.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Hulio jista' jkollu effett zgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Jista' jkun hemm vertigo u indeboliment fil-vista wara li jingħata Hulio (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adalimumab ġie studjat f'9 506 pazjenti fi provi pivitali kkontrollati u open-label li damu sejrin sa 60 xahar jew aktar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunu ilhom bil-marda, f'artrite idjopatika taż-żgħażagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ jew artrite relatata mal-entesite) kif ukoll pazjenti li jbatu minn spondiloartrite assjali (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) u minn spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite ankylosing (AS)), minn artrite psorijatika, mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorjasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji pivitali kkontrollati involvew 6 089 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3 801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha jistgħu jitqabblu ma' adalimumab, matul il-perjodu kkontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kkontrollata double-blind fl-istudji pivitali ma baqgħux jieħdu l-kura minħabba avvenimenti avversi kien ta' 5.9% għall-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu adalimumab u 5.4% għall-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

L-aktar reazzjonijiet avversi li gew irrapurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nasofaringite, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja u sinusite), reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema, ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), uġigħ ta' ras u uġigħ muskolu-skeletrali.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab, jaffettwaw is-sistema immuni u l-użu tagħhom jista' jaffettwa d-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kanċer.

Infezzjonijiet fatali u infezzjonijiet li jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV u tumuri malinni oħra (li jinkludu lewkimja, limfoma u limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T (HSTCL)) ġew irrappurtati wkoll bl-użu ta' adalimumab.

Ġew irrapurtati wkoll reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u dawk awtoimmunitarja. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenija, anemija aplastika, avvenimenti li jeffetwaw il-myelin b'mod ċentrali jew periferali u rapporti ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma lupus u s-sindromu ta' Stevens-Johnson.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, l-effetti avversi f'pazjenti pedjatriċi kellhom frekwenza u t-tip simili għal dawk li ġew osservati f'pazjenti adulti.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li jmiss ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza li ġejja minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u hija mniżżla skont il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza f'tabella 7 hawn taħt: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); u mhux magħrufa (li ma jistgħux jiġu kkalkulati mill-informazzjoni eżistenti). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji imniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Ġew inklużi l-effetti li dehru bl-ikbar frekwenza fost id-diversi indikazzjonijiet. Fil-każi fejn hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8, tidher asterisk (*) fil-kolonna tas-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC, System Organ Class).

Tabella 7: Effetti Mhux Mixtieqa

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs ta' fuq u t'isfel, pulmonite, sinusite, farinġite, nasofarinġite u virus tal-herpes tal-pulmonite)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, kandidjaži u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu virus tal-gastroenterite), infezzjonijiet tal-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu paronkija, ċellulite, impetiġini, faxxite nekrotika u herpes zoster), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu herpes simplex, herpes orali u infezzjonijiet tas-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni mikotika vulvavaġinali), infezzjonijiet fis-sistema urinarja (li jinkludi pjelonefrite), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meninġite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkuloži (li jinkludu kokkidijojdomikoži, istoplasmoži u infezzjoni tal-mycobacterium avium complex), infezzjonijiet batterjali, infezzjonijiet fl-għajnejn, divertikulite[1)]
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma taċ-ċelluli tal-bażi u karċinoma tal ġilda biċ-ċelluli tat-tip *squamous*), neoplażma beninna
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**
	Rari	Lewkimija[1)]
	Mhux magħrufa	Limfoma Epatosplenika taċ-Ċelluli T[1)], Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika)[1)], Sarkoma ta' Kaposi

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenija (li tinkludi newtropenja u agranuloċitożi), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, trombożitopenija
	Mhux komuni	Purpura trombożitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allerġiji (li jinkludu l allerġija assoċjata mal-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarkojdożi[1)], vaskulite
	Rari	Anafilassi[1)]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil lipidi
	Komuni	Ipokalemija, żieda fl aċidu uriku, is sodium fid demm ikun anormali, ipokalċimija, ipergliċemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqad
Disturbi fis- sistema nervuża*	Komuni ħafna	Uġigħ ta' ras
	Komuni	Parasteżija (inkluża ipoestesija), emigranja, tagħfis fuq l-għerq tan-nerv
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari[1)], rogħda, newropatija
	Rari	Sklerożi multipla, disturbi li jaffettwaw il-myelin (eż. newrite fl-għajnejn, sindrome ta' Guillain-Barré)[1)]

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Tnaqqis fil-vista, konġuntivite, blefarite, nefħa fl-għajnejn
	Mhux komuni	Diplopja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertigo
	Mhux komuni	Telf tas-smigħ, żanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb*	Komuni	Takikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardijaku[1)], arritmija, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb
	Rari	Waqfien tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma tal-aorta, okklużjoni arterjali vaskulari, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*	Komuni	Ażżma, qtugħ ta' nifs, sogħla
	Mhux komuni	Emboliżmu pulmonari[1)], mard interstizjali tal-pulmun, mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali[1)]
	Rari	Fibroži tal-pulmun[1)]

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Uġigħ addominali, dardir u rimettar
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' rifluss gastro-intestinali, sindrome sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfaġija, edima fil-wiċċ
	Rari	Perforazzjoni tal-intestini[1)]
Disturbi fil-fwied u fil-marrara[*]	Komuni ħafna	Żieda fl-enżimi tal-fwied
	Mhux komuni	Koleċistite u kolelitijasi, steatożi tal fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite, attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B[1)], epatite awtoimmuni[1)]
	Mhux magħrufa	Insuffiċjenza tal-fwied[1)]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx (li jinkludi raxx li jqaxxar il-ġilda)
	Komuni	Aggravar jew bidu ta' psorjasi (li jinkludu psorjasi tat-tip palmoplantar pustulari)[1)], urtikarja, tbenġil (li jinkludi purpura), dermatite (li tinkludi l ekżema), onikoklasi, iperidrożi, alopeċja[1)], ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq billejl, ċikatriċi
	Rari	Eritema multiforme[1)], Sindrome ta' Stevens-Johnson[1)], anġjoedema[1)], vaskulite tal-ġilda[1)], reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda[1)]
	Mhux magħrufa	Aggravar tas-sintomi tad-dermotomijosite[1)]

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ muskolu-skeletriku
	Komuni	Spażmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal-creatine phosphokinase fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijolożi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindrome li jixbah lil dak tal-lupus[1)]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment tal-kliewi, ematurja
	Mhux komuni	Nokturja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Anormalità erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata[*]	Komuni ħafna	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fis-sit tal-injezzjoni)
	Komuni	Uġigħ fis-sider, edima, deni[1)]
	Mhux komuni	Infjammazzjoni
Investigazzjonijiet[*]	Komuni	Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demm u fil-ħruġ tad-demm (li jinkludu żieda parzjali fil-ħin ta' thromboplastin attivat), test pożittiv ta' awtoantikorp (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm
	Mhux magħrufa	Żieda fil-piż[2)]
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

[*] aktar informazzjoni tinsab f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8

[**] inklużi studji ta' estensjoni open-label

[1)] inkluża dejta minn rappurtar spontanju

[2)] Il-bidla medja fil-piż mil-linja bażi għal adalimumab kienet tvarja minn 0.3 kg sa 1.0 kg fl-indikazzjonijiet adulti meta mqabbla ma' (nieqes) -0.4 kg sa 0.4 kg għal plaċebo fuq perjodu ta' kura ta' bejn 4 u 6 xhur. Żieda ta' 5–6 kg fil-piż ġiet osservata wkoll fi studji ta' estensjoni fit-tul b'esponimenti medji ta' madwar sena jew sentejn mingħajr grupp ta' kontroll, b'mod partikolari f'pazjenti bil-marda ta' Crohn u l-kolite ulċerattiva. Il-mekkaniżmu wara dan l-effett mhuwiex ċar iżda jista' jkun assoċjat mal-effett anti-infjammatorju ta' adalimumab.

Hidradenitis suppurativa

Il-profil tas-sigurtà għal pazjenti b'HS ittrattati b'adalimumab kull ġimgħa kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' adalimumab.

Uveite

Il-profil tas-sigurtà għall-pazjenti b'uveite ttrattati b'adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' adalimumab.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), ipparagunati ma' 7.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-teħid tal-prodott mediċinali.

Infezzjonijiet

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' 1.51 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti li kienu ttrattati b'adalimumab, u 1.46 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'rinofaringite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, u sinużite. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura b'adalimumab wara li għadditilhom l-infezzjoni.

L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.04 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll.

Fi studji kontrollati u open-label b'adalimumab fl-adulti u fit-tfal, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li ġraw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkuloži (inklużi tuberkuloži b'ħafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkuloži f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi invażivi (eż. istoplasmoži mifruxa jew barra 'l pulmun, blastomikoži, kokkidijojdomikoži, pnewmoċistite, kandidjaži, asperġilloži u listerjoži). Ħafna mil-każi ta' tuberkuloži ġraw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettu x-xegħla ta' mard rieqed.

Tumuri malinni u disturbi fit-tkattir taċ-ċelluli fil-limfa

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 655.6 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite). Barra minn hekk, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease). Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'77 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 80.0 sena ta' pazjent waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'93 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 65.3 snin ta' pazjent waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva. Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 sena ta' pazjenti waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite.

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi pivitali b'adalimumab fl-adulti li damu sejrin mill-inqas 12-il ġimgħa fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa,

infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis), spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorijatika, psorjasi, hidradenitis suppurativa, marda ta' Crohn (Crohn's disease), kolite ulċerattiva u uveite, tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 6.8 (4.4, 10.5) kull 1 000 sena ta' pazjent fost 5 291 pazjent ikkurat b'adalimumab, kontra rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) kull 1 000 sena ta' pazjent fost 3 444 pazjent ta' kontroll (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll). Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li mhux melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 3.2 (1.3, 7.6) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll. Minn dawn il-kanċers tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma taċ-ċelluli tat-tip squamous b'rati (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll.. Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll.

Meta wieħed jgħaqqad il-porzjonijiet ikkontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji ta' estensjoni open-label li ġew kompluti u dawk li għadhom sejrin bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u ieħor 3.3 snin, li jinkludu 6,427 pazjent u aktar minn 26 439 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u ieħor 8.5 kull 1 000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma hija ta' bejn wieħed u ieħor 9.6 kull 1 000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u ieħor 1.3 kull 1 000 sena ta' pazjent.

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003 sa Diċembru 2010, ir-rata rrappurtata b'mod spontanju ta' tumuri malinni minbarra limfomi u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, hija ta' bejn wieħed u ieħor 2.7 kull 1 000 sena ta' trattament ta' pazjenti. Ir-rati rrappurtati b'mod spontanju ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u ieħor 0.2 u 0.3 kull 1 000 sena ta' trattament ta' pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu irrappurtati każijiet rari ta' limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti ttrattati b'adalimumab (ara sezzjoni 4.4).

Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrih stess

Fl-istudji tal-artrite rewmatika I–V, ġew ittestjati, f'diversi ħinijiet, kampjuni tas-serum tal-pazjenti biex jiġi ddeterminat jekk kienx hemm awtoantikorpi. F'dawn il-provi, 11.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 8.1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew b'titri ta' antikorpi antinukleari fil-linja bażi negattivi, irrappurtaw titri pożittivi f'ġimgħa 24. Żewġ pazjenti minn 3 441 li kienu ttrattati b'adalimumab fl-istudji kollha tal-artrite rewmatika u artrite psorijatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindrome li jixbah lis-sindromu tal-lupus. Il-pazjenti marru għall-aħjar meta twaqqfet it-terapija. L-ebda pazjenti ma żviluppaw injamazzjoni fil-kliewi tat-tip lupus jew sintomi tas-sistema nervuża ċentrali.

Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite rewmatika u artrite psorijatika fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 104 ġimgħat, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'3.7% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'1.6% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li kellhom minn 4 sa 17-il sena u pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'6.1% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'1.3% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll. Ħafna miż-żidiet f'ALT seħħew waqt l-użu konkomitanti ma' methotraxate. Ma kien hemm l-ebda żieda fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN fil-prova

ta' Fażi 3 tal-prova ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li kellhom minn 2 sa <4 snin.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn u kolite ulċerattiva b'perjodu ta' kontroll li jvarja minn 4 sa 52 ġimgħa. Żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN seħħew f'0.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'0.9% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda ta' Crohn li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ korsijiet ta' dożaġġ ta' manteniment irranġati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-bidu li wkoll kienet irranġata skont il-piż tal-ġisem sa 52 ġimgħa ta' trattament, kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'2.6% (5/192) tal-pazjenti li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka b'perjodu ta' kontroll b'tul li jvarja minn 12 sa 24 ġimgħa, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Ebda żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN ma seħħew fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (dożi inizjali ta' 160 mg f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, segwiti minn 40 mg kull ġimgħa li jibdew f'ġimgħa 4), f'pazjenti b'hidradenitis suppurativa b'perjodu ta' kontroll b'tul li jvarja minn 12 sa 16-il ġimgħa, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (dożi inizjali ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew fl-1 ġimgħa) f'pazjenti adulti b'uveite sa 80 ġimgħa b'esponiment medjan ta'166.5 ġurnata u 105.0 ġurnata tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll, rispettivament, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'2.4% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 2.4% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova kkontrollata ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'kolite ulċerattiva pedjatrika (N=93) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (N=31) u doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa (N=32), wara dożaġġ ta' induzzjoni aġġustat għall-piż tal-ġisem ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 (N=63), jew doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0, plaċebo f'ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 (N=30), elevazzjonijiet ta' ALT ta' ≥ 3 x ULN seħħew f'1.1% (1/93) tal-pazjenti.

Fl-indikazzjonijiet kollha tal-provi kliniċi, pazjenti li kellhom żieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomatiċi u f'ħafna mill-każi ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruħha waqt li tkompla t-trattament. Għaldaqstant, wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq kien hemm ukoll rapporti ta' insuffiċjenza fil-fwied kif ukoll disturbi tal-fwied inqas severi li jistgħu jiġru qabel l-insuffiċjenza fil-fwied bħal epatite inkluż epatite awtoimmuni f'pazjenti li qed jirċievu adalimumab.

Trattament flimkien ma' azathioprine/6-mercaptopurine

Fi studji tal-marda ta' Crohn fl-adulti, kien hemm inċidenzi aktar għoljin ta' avvenimenti avversi malinni u serji relatati mal-infezjoni meta adalimumab kien ikkombinat ma' azathioprine/6-mercaptopurine meta mqabbla ma' adalimumab waħdu.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda tossiċità li tillimita d-doża ma ġiet osservata matul il-provi kliniċi. L-aktar livell ta' dożaġġ għoli li ġie evalwat kien ta' numru ta' dożi ta'10 mg/kg mgħotijin ġol-vini, li bejn wieħed u ieħor jiġu daqs 15-il darba id-doża rrakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtiku: Immunosuppressanti, Inibitturi ta' Tumur Nekrosi Fattur alfa (TNF-α). Kodiċi ATC: L04AB04

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Adalimumab jeħel speċifikament mat-TNF u jinnewtralizza il-funzjoni bijoloġika tat-TNF billi jimblokka l-interazzjoni tiegħu ma'riċetturi TNF p55 u p75 fuq il-wiċċ taċ-ċellola.

Adalimumab jimmodula wkoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jeħlu li huma responsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċiti (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 b'IC_{50} ta' 0.1 – 0.2 nM).

Effetti farmakodinamiċi

Wara l-kura b'adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-fażi akuta tal-infjammazzjoni (proteina C-reattiva (CRP) u r-rata ta' tagħqid tal-eritroċiti (ESR)) u cytokines fis-serum (IL-6), meta pparagunat ma' linja bażi f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika. Il-livelli fis-serum ta' metalloproteinases fil-matriċi (MMP-1 u MMP-3) li jipproduċu tibdil fit-tessuti li hu responsabbli għall-qerda tal-qarquċa naqsu ukoll wara li ngħata adalimumab. Ġeneralment, il-pazjenti ttrattati b'adalimumab ħassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti li jbatu minn artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), minn kolite ulċerattiva u minn hidradenitis suppurativa wara trattament b'adalimumab. F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease) ġie osservat nuqqas fin-numru ta' ċelluli li jesprimu markers infjammatorji fil-musrana l-kbira li jinkludi nuqqas sinifikanti tal-espressjoni ta' TNFα. Studji endoskopiċi tal-mukuża ta' l-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti ttrattati b'adalimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Adulti b'artrite rewmatika

Adalimumab ġie evalwat f'aktar minn 3 000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ġew evalwati f'ħames studji double-blind u kkontrollati sew fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali. Xi pazjenti kienu ttrattati għal perjodu twil sa 120 xahar.

L-istudju tal-RA I evalwa 271 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena, ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas mediċina waħda antirewmatika li timmodifika l-proċess tal-mard u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'dożi minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgħa, u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti minn 10 sa 25 mg fil-ġimgħa. Dożi ta' 20, 40 jew 80 mg ta' adalimumab jew plaċebo ngħataw ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju RA II evalwa 544 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena u li ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas mediċina waħda anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard. Dożi ta' 20 u 40 mg ta' adalimumab ngħataw permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le, flimkien mal-plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le jew kull ġimgħa għal 26 ġimgħa; il-plaċebo ngħata kull ġimgħa għall-istess tul taż-żmien. Ma kienx permess it-teħid ta' mediċini anti-rewmatiċi oħra li taffetwa l-proċess tal-mard.

Studju RA III evalwa 619 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena, u li kellhom rispons mhux effettiv meta ngħataw dożi ta' minn 12.5 sa 25 mg ta' methotrexate jew kienu intolleranti għal 10 mg ta' methotrexate fil-ġimgħa. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Ta' l-ewwel grupp ircevew injezzjonijiet tal-plaċebo kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tieni grupp irċevew 20 mg ta' adalimumab kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tielet grupp irċevew 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le u injezzjonijiet tal-plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le. Wara li għaddew l-ewwel 52 ġimgħa, 457 pazjent irreġistraw fil-fazi ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg adalimumab/ methotrexate (MTX) ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

Studju RA IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena. Il-pazjenti kienujew ma jafux li qegħdin jieħdu mediċina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew tħallew ikomplu jieħdu t-terapija anti-rewmatoloġika li kienu diġà qegħdin jieħdu, u dan sakemm il-kura kienet stabbli għall-perjodu minimu ta' 28 ġurnata. Dawn it-terapiji jinkludu methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti tqassmu b'mod każwali biex jieħdu jew 40 mg adalimumab jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju RA V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom ħadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le/terapija kkombinata b'methotrexate, adalimumab 40 mg mogħti waħdu ġimgħa iva u ġimgħa le u methotrexate mogħti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avvanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimgħat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimgħat, 497 pazjent irreġistraw fil-fazi ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

Il-punt tat-tmiem primarju fl-istudji tal-RA I, II u III u l-punt tat-tmiem sekondarju fl-istudju tal-RA IV kien il-perċentwali ta' pazjenti li laħqu rispons għall- Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR) 20 f'ġimgħa 24 jew 26. Il-punt tat-tmiem primarju fl-istudju tal-RA V kien il-perċentwali ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'ġimgħa 52. L-istudji tal-RA III u V kellhom punt tat-tmiem primarju addizzjonali wara 52 ġimgħa tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-riżultati tal-X-rays). Studju RA III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' ħajja.

Rispons għall-ACR

Il-perċentwali ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab li laħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fl-istudji tal-I, II u III. Ir-riżultati tal-prova fejn ngħatat doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le huma mqassra f'tabella 8.

Tabella 8: Risponsi għall-ACR fi provi kkontrollati bil-plaċebo (perċentwali ta' pazjenti)

Rispons	Studju RA I[a**]		Studju RA II[a**]		Studju RA III[a**]	
	Plaċebo/ MTX[c] n=60	**Adalimumab[b]/ MTX[c] n=63**	**Plaċebo n=110**	**Adalimumab[b] n=113**	**Plaċebo/ MTX[c] n=200**	**Adalimumab/ MTX[c] n=207**
ACR 20						
6 xhur	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12-il xahar	MA	MA	MA	MA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 xhur	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12-il xahar	MA	MA	MA	MA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 xhur	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12-il xahar	MA	MA	MA	MA	4.5%	23.2%

[a] Studju RA I fir-24 ġimgħa, Studju RA II fis-26 ġimgħa, u Studju RA III fl-24 u t-52 ġimgħa
[b] 40 mg adalimumab mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le
[c] MTX = methotrexate
[**] p<0.01, adalimumab kontra l-plaċebo

Fl-Istudji RA minn I–IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (għadd ta' ġogi sensittivi u minfuħa, l-istima tal-attività tal-mard u tal-uġigħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punteġġ tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u l-valuri tas-CRP (mg/dL)) marru għall-aħjar fir-24 jew fis-26 ġimgħa meta pparagunati mal-plaċebo. Fi Studju RA III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgħa sħaħ.

Fl-istudju RA III open-label fil-fażi ta' estenzjoni, ħafna mill-pazjenti li kienu qed jirrispondu għal ACR baqgħu jirrispondu meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 207 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 114-il pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 5 snin. Fost dawn, 86 pazjent (75.4%) kellhom rispons għall-ACR 20; 72 pazjent (63.2%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 41 pazjent (36%) kellhom rispons għall-ACR 70. Minn 207 pazjenti, 81 pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 64 pazjent (79.0%) kellhom rispons għall-ACR 20; 56 pazjent (69.1%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 43 pazjent (53.1%) kellhom rispons għall-ACR 70.

Fi Studju RA IV, ir-rispons għall-ACR 20 ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab flimkien ma' standard ta' kura kien statistikament aħjar b'mod sinifikanti f'dawn il-pazjenti milli kien f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo flimkien ma' standard ta' kura (p<0.001).

Fi Studi RA minn I-IV, pazjenti ttrattati b'adalimumab laħqu risponsi statistikament sinifikanti għall-ACR 20 u 50 sa minn ġimgħa jew tnejn wara li nbdiet il-kura, meta pparagunati mal-plaċebo.

Fi Studju RA V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika li għadha fil-bidu tagħha u li qatt ma ngħataw methotrexate, it-terapija kkombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikament akbar f'ġimgħa 52, milli meta ingħata methotrexate bħala kura waħdu u adalimumab bħala kura waħdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'ġimgħa 104 (ara tabella 9).

Tabella 9: Risponsi għall-ACR fi studju RA V (perċentwali ta' pazjenti)

Rispons	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	Valur p[a]	Valur p[b]	Valur p[c]
ACR 20						
Ġimgħa 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	<0.001	0.043
Ġimgħa 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	<0.001	0.140
ACR 50						
Ġimgħa 52	45.9%	41.2%	61.6%	<0.001	<0.001	0.317
Ġimgħa 104	42.8%	36.9%	59.0%	<0.001	<0.001	0.162
ACR 70						
Ġimgħa 52	27.2%	25.9%	45.5%	<0.001	<0.001	0.656
Ġimgħa 104	28.4%	28.1%	46.6%	<0.001	<0.001	0.864

[a] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[b] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[c] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test U Mann-Whitney.

Fl-estensjoni open-label għal studju RA V, rati ta' rispons ACR ġew miżmuma meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 542 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 170-il pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 154 pazjent (90.6%) kellhom rispons għall-ACR 20; 127 pazjent (74.7%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 102 pazjent (60.0%) kellhom rispons għall-ACR 70.

F'ġimgħa 52, 42.9% tal-pazjenti li rċevew it-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate laħqu titjib kliniku (DAS28 (CRP) <2.6) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċevew kura b'methotrexate waħdu bħala kura u 23.4% li rċevew adalimumab waħdu bħala kura. It-terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate (p<0.001) u adalimumab mogħtija waħedhom (p<0.001) fit-tilħiq ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanjostikati b'artrite rewmatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaż-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili (p=0.447). Minn 342 individwu li oriġinarjament kienu magħżula b'mod każwali għal monoterapija b'adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label, 171 individwu temmew 10 snin ta' trattament b'adalimumab. Fost dawn, 109 suġġetti (63.7%) kienu rrappurtati li kienu f'remissjoni għal 10 snin.

Rispons radjografiku

Fi Studju RA III, fejn pazjenti ttrattati b'adalimumab kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' 11-il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali Sharp (TSS, Total Sharp Score) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u l-punteġġ tat-tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12-il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate wrew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li wrew pazjenti li rċivew methotrexate waħdu (ara tabella 10).

Fil-fażi ta' estensjoni open-label tal-istudju RA III, it-tnaqqis fir-rata ta' progress ta' ħsara strutturali huwa mantenut għal 8 u 10 snin. Fit-8 sena, 81 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 48 pazjent ma wrew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas. Fl-10 sena, 79 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 40 pazjent ma wrew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas.

Tabella 10: Tibdil medju radjografiku fuq perjodu ta' 12-il xahar fi studju RA III

	Plaċebo/MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Plaċebo/MTX-adalimumab/MTX (95% intervall ta' kunfidenza[b])	valur p
Punteġġ Totali Sharp	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001[c]
Punteġġ tal-erożjoni	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
Punteġġ JSN[d]	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

[a] methotrexate
[b] 95% intervall ta' kunfidenza għad-differenzi bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.
[c] Ibbażat fuq analiżi tar-rank
[d] Tnaqqis fl-Ispazju fil-Ġogi (JSN, joint space narrowing)

Fi Studju RA V, il-ħsara strutturali fil-ġogi ġiet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali Sharp (ara tabella 11).

Tabella 11: Tibdil medju radjografiku f'ġimgħa 52 fi studju RA V

	MTX n=257 (95% intervall ta' kunfidenza)	Adalimumab n=274 (95% intervall ta' kunfidenza)	Adalimumab/MTX n=268 (95% intervall ta' kunfidenza)	Valur p[a]	Valur p[b]	Valur p[c]
Punteġġ Totali Sharp	5.7 (4.2–7.3)	3.0 (1.7–4.3)	1.3 (0.5–2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
Punteġġ tal-erożjoni	3.7 (2.7–4.7)	1.7 (1.0–2.4)	0.8 (0.4–1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
Punteġġ JSN	2.0 (1.2–2.8)	1.3 (0.5–2.1)	0.5 (0–1.0)	<0.001	0.0037	0.151

[a] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[b] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[c] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test U Mann-Whitney.

Wara kura ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat, il-perċentwali ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat ≤0.5) kien sinifikament ogħla bit-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' kura b'methotrexate waħdu (37.4% u 33.5% rispettivament, p<0.001) u kura b'adalimumab waħdu (50.7%, p<0.002 u 44.5%, p<0.001 rispettivament).

Fl-estensjoni open-label ta' studju RA V, il-bidla medja mil-linja bażi f'sena 10 fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat kienet 10.8, 9.2 u 3.9 f'pazjenti li oriġinarjament ntgħażlu b'mod każwali għall-monoterapija b'methotrexate, monoterapija b'adalimumab u terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate, rispettivament. Il-proporzjonijiet li jikkorrispondu ta' pazjenti bl-ebda progressjoni radjografika kienu 31.3%, 23.7% u 36.7% rispettivament.

Kwalità ta' ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità ta' ħajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fiżika, li f'ġimgħa 52 fi Studju RA III kienet punt tat-tmiem primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz tal-indiċi ta' diżabilità tal-Kwestjonarju li Jassessja s-Saħħa (HAQ, Health Assessment Questionnaire) fl-erba' provi oriġinali adegwati u kkontrollati sew li saru. Id-dożi/skedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji urew titjib, mil-linja bażi sa xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ, liema titjib hu ikbar b'mod statistikament

sinifikanti meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Studju RA III ġara l-istess f'ġimgħa 52. Riżultati tal-Istħarriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF-36) għad-dożi/skedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji jikkonfermaw dan, b'punteġġi li huma statistikament sinifikanti tas-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS, physical component summary), kif ukoll puntieġġi li huma statistikament sinifikanti fid-dominju tal-uġigħ u l-vitalità għad-doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għejja, kif inhi mkejla mill-istima funzjonali tat-terapija tal-mard kroniku (FACIT) kien osservat fit-tliet studji li fihom saret l-istima (Studji I, III u IV).

Fi Studju RA III, ħafna mill-individwi kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li tkompliet il-kura sa ġimgħa 520 (120 xahar) tal-kura open-label. It-titjib fil-kwalità ta' ħajja ġie mkejjel sa ġimgħa 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju RA V, it-titjib fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ u fil-komponent fiżiku tal-SF-36 wera titjib akbar ($p<0.001$) għat-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate kontra l-kura b'methotrexate waħdu u l-kura b'adalimumab waħdu f'ġimgħa 52, liema titjib baqa' mantenut matul ġimgħa 104. Fost il-250 suġġett li temmew l-istudju ta'estensjoni open-label, titjib fil-funzjoni fiżika nżammet matul l-10 snin ta' trattament.

Psorijasi tal-plakka fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka kronika (≥10% involviment tal- l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) u PASI ≥12 jew ≥10) li kienu kandidati għal terapija sistemika jew fototerapija fi studji każwali u double-blind. 73% tal-pazjenti rreġistrati fl-istudji tal-psorijasi I u II kienu diġà rċivew terapija sistemika jew fototerapija qabel. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti li jbatu minn psorjasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa bi psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess ħin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju każwali u double-blind (studju tal-psorijasi III).

L-istudju tal-psorijasi I (REVEAL) evalwa 1 212 pazjent fi tliet perijodi ta' kura. F'perjodu A, il-pazjenti rċivew il-plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali. Wara 16-il ġimgħa ta' terapija, dawk il-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' mill-inqas 75 (titjib fil-punteġġ tal-PASI ta' mill-inqas 75% relattiv għal-linja bażi), għaddew għall-perjodu B u bdew jirċievu 40 mg adalimumab open-label ġimgħa iva u ġimgħa le. Pazjenti li f'ġimgħa 33 żammew rispons tal-PASI ta' ≥75 u li oriġinarjament kienu ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu kura attiva f'perjodu A, reġgħu ġew magħżula b'mod każwali f'perjodu Ċ biex jirċievu 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le jew il-plaċebo għal 19-il ġimgħa oħra. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-punteġġ medju tal-linja bażi tal-PASI kien ta' 18.9 u l-punteġġ tal-linja bażi tal- Valutazzjoni Globali tat-Tabib (PGA) varja minn "moderat" (53% tal-individwi li ġew inklużi) għal "sever" (41%) għal "sever ħafna" (6%).

L-istudju tal-psorijasi II (CHAMPION) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra dik ta' methotrexate u tal-plaċebo f'271 pazjent. Il-pazjenti rċevew il-plaċebo, doża inizjali ta' MTX 7.5 mg segwita b'żidiet fid-doži sa ġimgħa 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet tingħata ġimgħa wara li ngħatat id-doża inizjali) għal 16-il ġimgħa. M'hemm l-ebda dejta disponibbli li tqabbel adalimumab u MTX wara 16-il ġimgħa ta' terapija. Pazjenti li rċivew MTX li kellhom rispons tal-PASI ta' ≥50 f'ġimgħa 8 u/jew ġimgħa 12 ma rċivewx aktar żidiet fid-doži. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-riżultat ta' l-PASI kienet ta' 19.7 u l-linja bażi tar-riżultat PGA varjat minn "ħafif" (<1%) għal "moderat" (48%) għal "sever" (46%) għal "sever ħafna" (6%).

Il-pazjenti li pparteċipaw fl-istudji tal-psorjasi kollha ta' Fażi 2 u Fażi 3 kienu eliġibbli li jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni open-label, li matula ngħata adalimumab għal mill-inqas 108 gimgħat addizzjonali.

Fl-istudji tal-psorijasi I u II, il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li rnexxielhom jilħqu rispons tal-PASI ta' 75 mil-linja bażi f'ġimgħa 16 (ara tabelli 12 u 13).

Tabella 12: Studju tal-Ps I (REVEAL) – riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 16

	Plaċebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA: Xejn/minimali	17 (4.3)	506 (62.2)[b]

[a] Il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons ta' PASI 75 ġie kkalkulat bħala r-rata aġġustata fiċ-ċentru
[b] p<0.001, adalimumab *vs.* plaċebo

Tabella 13: Studju tal-Ps II (CHAMPION) riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 16

	Plaċebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6)[a, b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7)[c, d]
PGA: Xejn/minimali	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1)[a, b]

[a] p<0.001 adalimumab *vs.* plaċebo
[b] p<0.001 adalimumab *vs.* methotrexate
[c] p<0.01 adalimumab *vs.* plaċebo
[d] p<0.05 adalimumab *vs.* methotrexate

Fl-istudju tal-psorijasi I, 28% tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġgħu ġew magħżula b'mod każwali għall-plaċebo f'ġimgħa 33 meta mqabbla ma' 5% li komplew jirċievu adalimumab, p<0.001, esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (punteġġ tal-PASI wara ġimgħa 33 u f'ġimgħa 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons tal-PASI ta' <50 relattiv għal-linja bażi b'żieda minima ta' 6 punti fil-punteġġ tal-PASI relattiv għal ġimgħa 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad irreġistraw fil-prova ta' estensjoni open-label, 38% (25/66) u 55% (36/66) reġgħu laħqu rispons tal-PASI ta' 75 wara 12 u 24 ġimgħa ta' kura mill-ġdid, rispettivament.

Fl-istudju tal-psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons tal-PASI 75 f'ġimgħa 16 u ġimgħa 33 ingħataw terapija kontinwa b'adalimumab għal 52 ġimgħa, u komplew jingħataw adalimumab fil-prova ta' estensjoni open-label. Wara l-perjodu addizzjonali ta' 108 ġimgħat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgħa), f'dawn il-pazjenti r-rati tar-risponstal-PASI 75 u l-PGA xejn jew minimali kienu ta' 74.7% u 59.0%, rispettivament. Wara perjodu addizzjonali ta' 108 ġimgħat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgħa), f'analiżi li fiha l-pazjenti kollha li ma baqgħux jipparteċipaw fl-istudju minħabba li esperjenzaw avvenimenti avversi jew minħabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li żiedu d-doża, kienu meqjusa bħala pazjenti li ma rrispondewx għall-kura, ir-rati tar-rispons tal-PASI 75 u l-PGA xejn jew minimali kienu ta' 69.6% u 55.7%, rispettivament.

Fi studju ta' estensjoni open-label, total ta' 347 pazjent li kellhom rispons stabbli għall-kura ppartecipaw f'evalwazzjoni ta' x'jiġri meta titwaqqaf u terġa' tinbeda l-kura. Fil-perjodu li matulu twaqqfet il-kura, maż-żmien reġgħu tfaċċaw sintomi tal-Psorijasi, u l-perjodu medju ta' żmien li għadda sakemm reġgħu tfaċċaw is-sintomi (is-sintomi marru lura għal "moderat" jew agħar skont il-PGA) kien ta' bejn wieħed u ieħor 5 xhur. L-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti ma reġa' mar lura għal li kien matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura. Total ta' 76.5% (218/285) tal-pazjenti li daħlu fil-perjodu li fih reġgħet inbdiet il-kura, kellhom rispons tal-PGA "xejn" jew "minimali" wara 16-il ġimgħa minn meta reġgħet inbdiet il-kura, irrispettivament minn jekk dawn il-pazjenti reġgħux esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura (69.1% [123/178] u

88.8% [95/107] għal dawk il-pazjenti li esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi u dawk li m'esperjenzawx tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi rispettivament, matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura). Matul il-perjodu li matulu reġgħet nbdiet il-kura gie osservat profil ta' sigurtà simili għal dak li ġie orsservat qabel ma twaqqfet il-kura.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi f'ġimgħa 16 meta mqabbel mal-plaċebo (studji I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fid-DLQI (Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità ta' Ħajja). Fi studju I, it-titjib fil-punteġġ ta' sommarju tal-komponent fiżiku u mentali tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbel mal-plaċebo.

Fi studju ta' estensjoni open-label, li sar għal pazjenti li żiedu d-doża minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 40 mg fil-ġimgħa minħabba rispons tal-PASI taħt il-50%, 26.4% (92/349) u 37.8% (132/349) tal-pazjenti laħqu rispons tal-PASI ta' 75 f'ġimgħa 12 u 24, rispettivament.

L-istudju tal-psorijasi III (REACH) ikkumpara l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra l-plaċebo f'72 pazjent bi psorjasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa u psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn. Pazjenti rċivew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali) jew plaċebo għal 16-il ġimgħa. F'ġimgħa 16, kien hemm proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti li rċevew adalimumab li laħqu PGA ta' 'xejn' jew 'kważi xejn' għal psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċivew il-plaċebo (30.6% kontra 4.3%, rispettivament [P=0.014]).

L-istudju tal-psorijasi IV ikkumpara l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra l-plaċebo f'217 pazjent adult bi psorjasi tad-dwiefer minn moderata sa severa. Il-pazjenti rċivew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (din tinbeda minn ġimgħa wara d-doża tal-bidu) jew plaċebo għal 26 ġimgħa segwit minn trattament ta' adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Valutazzjonijiet tal-psorjasi tad-dwiefer inkludew l-Indiċi Modifikata tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), il-Valutazzjoni Globali tat-Tabib tal-Psorijasi tad-Dwiefer (PGA-F, Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) (ara tabella 14). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti bi psorjasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involvement tal-ġilda (BSA≥10% (60% tal-pazjenti) u BSA<10% u ≥5% (40% tal-pazjenti)).

Tabella 14: Studju tal-Ps IV riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 16, 26 u 52

Punt aħħari	**Ġimgħa 16 Ikkontrollat bi Plaċebo**		**Ġimgħa 26 Ikkontrollat bi Plaċebo**		**Ġimgħa 52 Open-label**
	Plaċebo N=108	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=109**	**Plaċebo N=108**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=109**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=80**
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0[a]	3.4	46.6[a]	65.0
PGA-F xejn/minimali u titjib ta' ≥2 gradi (%)	2.9	29.7[a]	6.9	48.9[a]	61.3
Bidla Perċentwali tat-Total tan-NAPSI tad-Dwiefer (%)	−7.8	−44.2[a]	−11.5	−56.2[a]	−72.2

[a] p <0.001, adalimumab *vs.* plaċebo

Pazjenti ttrattati b'adalimumab urew titjib statistikament sinifikanti f'ġimgħa 26, meta mqabbel mal-plaċebo fid-DLQI.

Hidradenitis suppurativa fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew evalwati fi studji double-blind u kkontrollati bi plaċebo li fihom l-indivdiwi ntgħażlu b'mod każwali, u fi studju ta' estensjoni open-label f'pazjenti adulti b'hidradenitis suppurativa (HS) moderata sa severa li kienu intolleranti, kellhom kontraindikazzjoni jew rispons inadegwat għal mill-inqas prova ta' 3 xhur ta' terapija antibijotika sistemika. Il-pazjenti f'HS-I u HS-II kellhom marda Hurley ta' Stadju II jew III ma' mill-inqas 3 axxessi jew noduli infjammatorji.

Studju HS-I (PIONEER I) evalwa 307 pazjenti b'2 perjodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċivew plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 160 mg f'ġimgħa 0, 80 mg f'ġimgħa 2, u 40 mg kull ġimgħa li tibda f'ġimgħa 4 sa ġimgħa 11. Użu ta' antibijotiċi fl-istess ħin ma kienx permess matul l- istudju. Wara 12-il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċivew adalimumab f'perjodu A reġgħu kienu mqassma b'mod każwali f'perjodu B għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo minn ġimgħa 12 sa ġimgħa 35). Pazjenti li kienu mqassma b'mod każwali għal plaċebo f'perjodu A kienu assenjati biex jieħdu adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'perjodu B.

Studju HS-II (PIONEER II) evalwa 326 pazjent b'2 perjodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċivew plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 160 mg f'ġimgħa 0, 80 mg f'ġimgħa 2, u 40 mg kull ġimgħa li tibda f'ġimgħa 4 sa ġimgħa 11. 19.3% tal-pazjenti kellhom terapija kontinwa b'antibijotiċi mill-ħalq fil-linja bażi matul l-istudju. Wara 12-il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċivew adalimumab f'perjodu A reġgħu kienu mqassma b'mod każwali f'perjodu B għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo minn ġimgħa 12 sa ġimgħa 35). Pazjenti li kienu mqassma b'mod każwali għal plaċebo f'perjodu A kienu assenjati biex jirċievu plaċebo f'perjodu B.

Pazjenti li ppartecipaw fl-istudji HS-I u HS-II kienu eliġibbli biex jirreġistraw fi studju ta' estensjoni open-label li fih adalimumab 40 mg ingħata kull ġimgħa. L-esponiment medju fil-popolazzjoni kollha ta' adalimumab kien ta' 762 ġurnata. Matul it-3 studji kollha pazjenti użaw likwidu topiku antisettiku għall-ħasil kuljum.

Rispons Kliniku

Tnaqqis ta' leżjonijiet infjammatorji u prevenzjoni ta' aggravar ta' axxessi u tal-fistuli li jnixxu ġew evalwati bl-użu ta' Hidradenitis Suppurativa Rispons Kliniku (HiSCR; mill-inqas tnaqqis ta' 50% fl-axxess total u l-għadd tal-noduli infjammatorji bl-ebda żieda fl-għadd tal-axxess u l-ebda żieda fil-għadd relattiv tal-fistula li tkun qed tnixxi mal-linja bażi). Tnaqqis fl-uġigħ fil-ġilda relatat ma' HS kien evalwat bl-użu ta' Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika f'pazjenti li daħlu fl-istudju b'punteġġ inizjali fil-linja bażi ta' 3 jew aktar fuq skala ta' 11-il punt.

F'ġimgħa 12, proporzjon ogħla b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra l-plaċebo kisbu HiSCR. F'ġimgħa 12, proporzjon ogħla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fi studju HS-II esperjenzaw tnaqqis klinikament rilevanti fl-uġigħ fil-ġilda relatat ma' HS (ara tabella 15). Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju li l-marda tmur għall-agħar matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament.

Tabella 15: Riżultati tal-effikaċja f'Ġimgħa 12, studji tal-HS I u II

	Studju HS I		Studju HS II	
	Plaċebo	**Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa**	**Plaċebo**	**Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa**
Rispons kliniku ta' hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N=154 40 (26.0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)***
≥30% Tnaqqis fl-Uġigħ tal-gilda[b]	N=109 27 (24.8%)	N=122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)***

* *P*<0.05, ****P*<0.001, adalimumab kontra plaċebo

[a] Fost il-pazjenti kollha magħżula b'mod każwali.

[b] Fost il-pazjenti b'valutazzjoni tal-uġigħ tal-ġilda relatat mal-HS tal-linja bażi ≥3, ibbażata fuq Skala tal-Klassifikazzjoni Numerika 0–10; 0 = l-ebda uġigħ tal-ġilda, 10 = uġigħ ħafna tal-ġilda daqs kemm tista' timmaġina.

Trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' aggravar ta' axxessi u fistuli li jnixxu. Madwar darbtejn tal-proporzjon ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo fl-ewwel 12-il ġimgħa ta' studji HS-I u HS-II, meta mqabbla ma' dawk fil-grupp adalimumab li kellhom aggravament ta' axxessi (23.0% vs 11.4%, rispettivament) u fistuli li jnixxu (30.0% vs 13.9%, rispettivament).

Titjib akbar f'ġimgħa 12 mil-linja bażi meta mqabbla mal-plaċebo kienu murija fil-kwalità ta' ħajja relatata mas-saħħa speċifka għall-ġilda, kif imkejjel bl-Indiċi tad-Dermatoloġija tal-Kwalità tal-Ħajja (DLQI; studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjenti bi trattament mediku kif imkejjel mill-Kwestjonarju dwar is-Sodisfazzjoni bit-Trattament – medikazzjoni (TSQM; studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla mill-punteġġ ta' sommarju tal-komponent fiżiku tal-SF-36 (studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'ġimgħa 12, ir-rata ta' HiSCR f'ġimgħa 36 kienet ogħla f'pazjenti li komplew adalimumab kull ġimgħa milli f'pazjenti li l-frekwenza tad-dożaġġ tagħhom tnaqqset għal ġimgħa iva u ġimgħa le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara tabella 16).

Tabella 16: Proporzjon ta' pazjenti li kisbu HiSCR[b] f'ġimgħat 24 u 36 wara assenjazzjoni tat-trattament mill-ġdid minn adalimumab kull ġimgħa f'ġimgħa 12

	Plaċebo (trattament irtirat) N=73	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=70**	**Adalimumab 40 mg kull ġimgħa N=70**
Ġimgħa 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Ġimgħa 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

[a] Pazjenti b'mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgħa wara 12-il ġimgħa ta' trattament.

[b] Pazjenti li laħqu l-kriterji speċifikati fil-protokoll għat-telf ta' rispons jew ebda titjib ġew mitluba jtemmu mill-istudji u ingħaddew bħala pazjenti li ma wrewx rispons.

Fost pazjenti li kellhom mill-inqas rispons parzjali f'ġimgħa 12, u li rċivew terapija kontinwa b'adalimumab kull ġimgħa, ir-rata ta' HiSCR f'ġimgħa 48 kienet 68.3% u f'ġimgħa 96 kienet 65.1%. Il-kura fit-tul b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa għal 96 ġimgħa ma identifikat l-ebda sejba ta' sigurtà ġdida.

Fost pazjenti li għalihom it-trattament b'adalimumab ġie irtirat f'ġimgħa 12 fi studji HS-I u HS-II, ir-rata ta' HiSCR f'12-il ġimgħa wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' adalimumab 40 mg kull ġimgħa marret lura għal livelli simili għal dik osservata qabel l-irtirar (56.0%).

Il-marda ta' Crohn fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew evalwati f'aktar minn 1,500 pazjent li jbatu mill-marda ta' Crohn attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda Crohn (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) ≥220 u ≤450) fi studji double-blind u kkontrollati bil-plaċebo li fihom l-indiviwdi ntgħażlu b'mod każwali. Dożi stabbli ta' aminosalicylates, kortikosterojdi, u/jew aġenti immunomodulatorji mittieħda fl-istess waqt, kienu permessi u 80% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il- prodotti mediċinali.

Il-bidu tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bhala CDAI <150) ġie evalwat f'żewġ studji, studju CD I (CLASSIC I) u studju CD II (GAIN). Fi studju CD I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma b'mod każwali f'wieħed minn erba' gruppi ta' nies li kienu qegħdin jieħdu l-kura; plaċebo f'ġimgħat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, 80 mg f'ġimgħa 0 u 40 mg f'ġimgħa 2, u 40 mg f'ġimgħa 0 u 20 mg f'ġimgħa 2. Fi studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqgħu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma b'mod każwali biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, jew plaċebo f'ġimgħat 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew eskludi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

Il-manteniment tat-titjib kliniku ġie evalwat fi studju CD III (CHARM). Fi studju CD III, 854 pazjent irċevew 80 mg f'ġimgħa 0 u 40 mg f'ġimgħa 2, open label. F'ġimgħa 4, il-pazjenti ġew imqassma b'mod każwali biex jingħataw 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 40 mg kull ġimgħa, jew plaċebo għal tul ta' studju totali ta' 56 ġimgħa. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f'CDAI ≥70) f'ġimgħa 4 ġew isseparati minn mal-oħrajn u ġew analizzati separatament minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'ġimgħa 4. It-tnaqqis tal-kortikosterojd ftit ftit sakemm jitwaqqaf totalment kien permess wara ġimgħa 8.

Ir-rati ta' kemm kien hemm qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u tar-rispons fi studju CD I u studju CD II huma ppreżentati f'tabella 17.

Tabella 17: Bidu tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons (perċentwali ta' pazjenti)

	Studju CD I: pazjenti li qatt ma ħadu infliximab			**Studju CD II: pazjenti li kienu diġà ħadu infliximab qabel**	
	Plaċebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Plaċebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Ġimgħa 4					
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku	12%	24%	36%*	7%	21%*
Rispons kliniku (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Il-valuri-p kollha huma paraguni magħmula għal kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo
* p<0.001
** p<0.01

Rati simili ta' titjib ġew osservati għad-dożaġġ tal-bidu ta' 160/80 mg u 80/40 mg milħuqa sa ġimgħa 8 u fil-grupp tal-160/80 mg, l-avvenimenti avversi ġew innutati b'mod aktar frekwenti.

Fi studju CD III, f'ġimgħa 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analiżi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'ġimgħa 4, 48% kienu ġew esposti għal kura oħra ta' antagonisti tat-TNF fil-passat. Il-manteniment tar-rati tat-titjib u tar-rispons huma ppreżentati

f'tabella 18. Ir-riżultati tat-titjib kliniku baqgħu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponimenti għal antagonist ta' TNF li kien hemm fil-passat.

In-numru ta' każijiet relatati mal-mard li kienu jeħtieġu li jmorru l-isptar jew jiġu operati naqas b'mod statistikament sinifikanti meta adalimumab kien imqabbel mal-plaċebo f'ġimgħa 56.

Tabella 18: Il-manteniment tat-titjib kliniku u tar-rispons (perċentwali ta' pazjenti)

	Plaċebo	**40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le**	**40 mg adalimumab kull ġimgħa**
Ġimgħa 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Titjib kliniku	17%	40%*	47%*
Rispons kliniku (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pazjenti li kellhom titjib mingħajr sterojdi għal ≥90 ġurnata[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Ġimgħa 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Titjib kliniku	12%	36%*	41%*
Rispons kliniku (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pazjenti li kellhom titjib mingħajr sterojdi għal ≥90 ġurnata[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0.001 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo

** p<0.02 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo

[a] Minn dawk li jirċievu l-kortikosterjdi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'ġimgħa 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw adalimumab biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa ġimgħa 12 meta mqabbla ma' 30% tal-pazjenti li rċivew il-plaċebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu li xi wħud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa ġimgħa 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment kontinwa sa ġimgħa 12. Terapija li tkompliet wara ġimgħa 12 ma wasslitx għal numru ikbar b'mod sinifikanti ta' aktar risponsi (ara sezzjoni 4.2).

117/276 pazjent minn studju CD I u 272/777 pazjent minn CD II u III kienu segwiti għal mill-anqas 3 snin ta' terapija open-label ta' adalimumab. 88 u 189 pazjent, rispettivament, komplew bil-fejqan kliniku tagħhom. Ir-rispons kliniku (CR-100) kien mantenut f'102 u 233 pazjent, rispettivament.

Kwalità tal-ħajja

Fi studju CD I u studju CD II, f'ġimgħa 4, ġie milħuq punteġġ totali li wera titjib li hu statistikament sinifikanti fil-kwestjonarju għall-mard speċifiku dwar il-marda tal-infjammazzjoni tal-musrana (IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire), u dan f'pazjenti li ġew magħżula b'mod każwali u ngħataw adalimumab 80/40 mg u 160/80 mg meta mqabbel mal-plaċebo, u dan deher f'ġimgħat 26 u 56 fi studju CD III, kif ukoll fil-gruppi tat-trattament b'adalimumab meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo.

Uveite fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'pazjenti adulti b'intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva, esklużi pazjenti b'uveite anterjuri iżolata, f'żewġ studji każwali, double-masked, ikkontrollati bi plaċebo (UV I u II). Il-pazjenti rċivew plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. Kienu permessi dożi konkomitanti u stabbli ta' immunosoppressant wieħed mhux bijoloġiku.

Studju UV I evalwa 217-il pazjent b'uveite attiva minkejja t-trattament b'kortikosterojdi (prednisone orali f'doża ta' 10 sa 60 mg/jum). Il-pazjenti kollha rċivew doża standardizzata ta' ġimagħtejn ta' prednisone 60 mg/jum meta ddaħlu fl-istudju segwita minn skeda obbligatorja li d-doża tiġi mnaqqsa ftit ftit, bi twaqqif komplut tal-kortikosterojdi sa ġimgħa 15.

Studju UV II evalwa 226 pazjent b'uveite inattiva li teħtieġ trattament kroniku ta' kortikosterojdi (prednisone orali 10 sa 35 mg/jum) fil-linja bażi għall-kontroll tal-marda tagħhom. Il-pazjenti sussegwentement għaddew minn skeda obbligatorja li d-doża tiġi mnaqqsa ftit ftit, bi twaqqif komplut tal-kortikosterojdi sa ġimgħa 19.

L-iskop primarju tal-effikaċja fiż-żewġ studji kien 'żmien għall-falliment tat-trattament'. Falliment tat-trattament kien definit minn eżitu multi-komponent ibbażat fuq infjammazzjoni tal-chorioretinal u/jew infjammazzjoni tal-leżjonijiet vaskulari tar-retina, grad taċ-ċelluli tal-kompartiment anterjuri (AC), grad taċ-ċpar vitriju (VH) u l-aqwa akutezza kkoreġuta tal-vista (BCVA).

Pazjenti li temmew l-istudji UV I u UV II kienu eliġibli biex jinkitbu fi studju estiż għal żmien fit-tul mhux ikkontrollat b' tul oriġinarjament ippjanat ta' 78 ġimgħa. Pazjenti tħallew ikomplu il-kura tal-istudju wara t-78 ġimgħa sakemm kellhom aċċess għal adalimumab.

Rispons kliniku

Riżultati miż-żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw plaċebo (ara tabella 19). Iż-żewġ studji wrew effett kmieni u sostnut ta' adalimumab fuq ir-rata tal-falliment tat-trattament kontra l-plaċebo (ara figura 1).

Tabella 19: Żmien għall-falliment tat-trattament fi studji UV I and UV II

Analizi **Trattament**	**N**	**Falliment N (%)**	**Żmien medjan sal-falliment (xhur)**	**HR[a]**	**CI 95% għall-HR[a]**	**Valur *p*[b]**
Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara gimgħa 6 fi Studju UV I						
Analiżi Primarja (ITT)						
Plaċebo	107	84 (78.5)	3.0	–	–	–
Adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	<0.001
Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara gimgħa 2 fi Studju UV II						
Analiżi Primarja (ITT)						
Plaċebo	111	61 (55.0)	8.3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39, 0.84	0.004

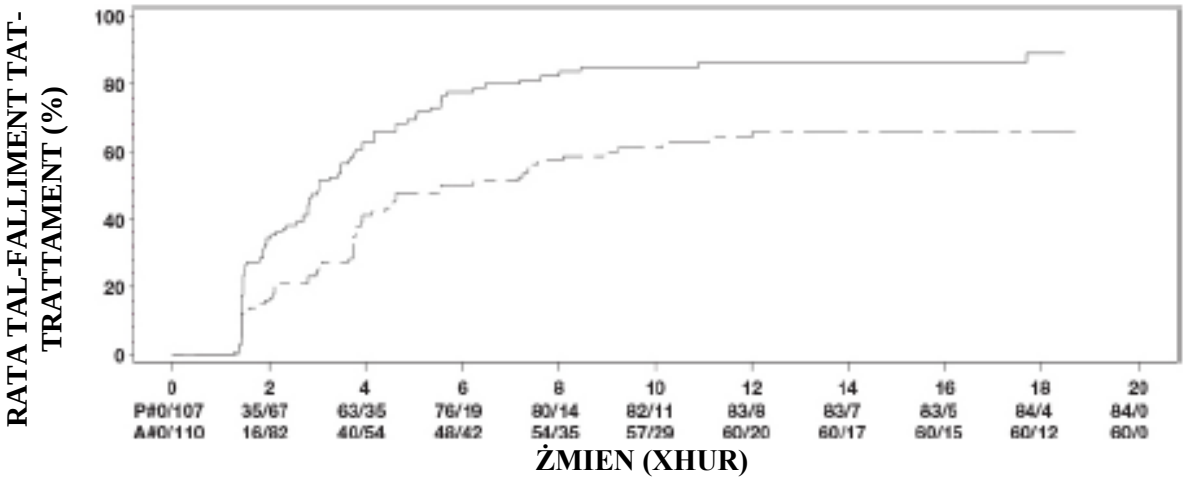
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 (Studju UV I), jew fi jew wara ġimgħa 2 (Studju UV II), ingħadd bħala avveniment. Dawk li waqfu minħabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċċensurati fiż-żmien li waqfu.

[a] a HR ta' adalimumab vs plaċebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.

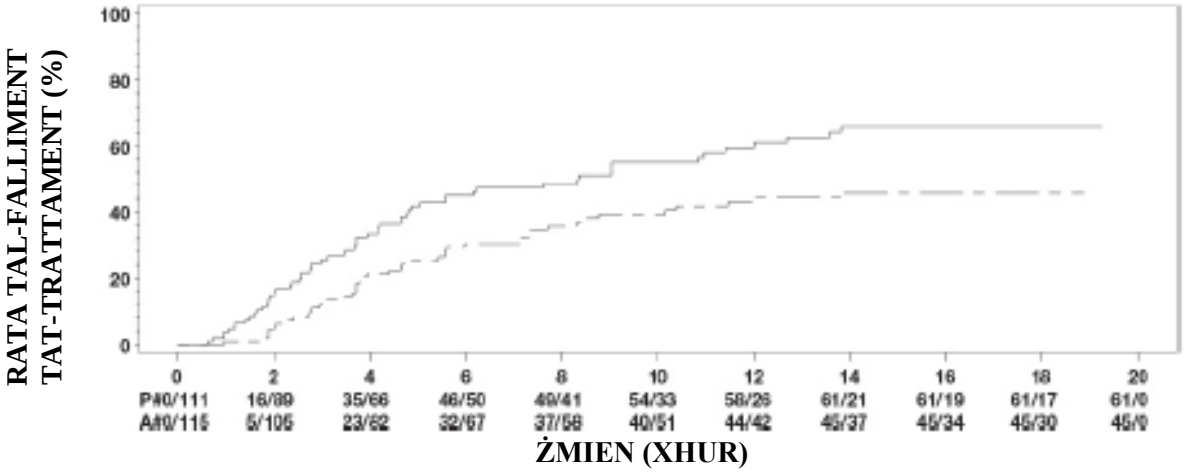
[b] valur *P* ta' 2 naħat minn test log rank.

[c] NE = ma jistax jiġi stmat. Anqas minn nofs l-individwi f'riskju kellhom avveniment.

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 (studji UV I) jew ġimgħa 2 (studju UV II)



Studju UV I Trattament — Plaċebo --- Adalimumab



Studju UV II Trattament — Plaċebo --- Adalimumab

Nota: P# = Plaċebo (numru ta' avvenimenti/numru fir-riskju); A# = adalimumab (numru ta' avvenimenti/numru fir-riskju).

Fi studju UV I kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti favur adalimumab kontra plaċebo għal kull komponent tal-falliment tat-trattament. Fi studju UV II, kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti għal akutezza viżiva biss, iżda l-komponenti l-oħra kienu numerikament favur adalimumab.

Mill-424 suġġett inklużi fl-estensjoni mhux ikkontrollata fit-tul tal-istudji UV I u UV II, 60 individwu kienu meqjusa ineliġibbli (eż. minħabba devjazzjonijiet jew minħabba kumplikazzjonijiet sekondarji għal retinopatija dijabetika, minħabba kirurġija tal-katarretti jew *vitrectomy*) u kienu eskluži mill-analiżi primarja tal-effikaċja . Mit-364 pazjent li fadal, 269 pazjent evalwabbli (74%) laħqu 78 ġimgħa ta' trattament b'adalimumab *open-label*. Ibbażat fuq l-approwċ tad-dejta osservat, 216 (80.3%) kienu f'sekwenza (l-ebda leżjoni infjammatorja attiva, grad ta' ċellula AC ≤ 0.5+, VH grad ≤ 0.5+) b'doża ta' sterojdi konkomitanti ≤ 7.5 mg kuljum, u 178 (66.2%) kienu bla kwiesċenza ta' sterojdi. Il-BCVA ittjiebet jew inżammet (<5 ittri deterjorazzjoni) f'88.6% tal-għajnejn f'ġimgħa 78. Data lil hinn minn Ġimgħa 78 kienu ġeneralment konsistenti ma' dawn ir-riżultati iżda in-numru ta' suġġetti miktuba naqas wara dan iż-żmien. B'kollox fost il-pazjenti li waqqfu l-istudju, 18% waqfu minħabba avvenimenti avversi, u 8% minħabba rispons insuffiċjenti għal trattament b'adalimumab.

Kwalità tal-ħajja

Eżiti rrappurtati mill-pazjenti rigward il-funzjonament relatat mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tas-

sottopunteġġi b'differenzi medji statistikament sinifikanti għal viżjoni ġenerali, uġigħ fl-għajn, viżjoni fil-qrib, is-saħħa mentali, u l-punteġġ totali fi studju UV I, u għall-viżjoni ġenerali u s-saħħa mentali fl-istudju UV II. Effetti relatati mal-viżjoni ma kinux numerikament favur adalimumab għall-viżjoni tal-kulur fi studju UV I u għall-viżjoni tal-kulur, il-vista periferali u l-viżjoni fil-qrib fi studju UV II.

Immunoġeniċità

Antikorpi kontra adalimumab jistgħu jiżviluppaw matul il-kura b'adalimumab.
Il-formazzjoni ta' anti-korpi kontra adalimumab hija assoċjata ma' żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab. Ma jidher li hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-preżenza ta'anti-korpi kontra adalimumab u l-okkorrenza ta' effetti avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ (JIA)

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ (pJIA)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati f'zewġ studji (pJIA I u II) fi tfal b'artrite poliartikulari attiva jew artrite raffa idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, u li kellhom varjetà ta' bidu ta' JIA (l-aktar frekwenti fattur rewmatoloġiku negattiv jew poliartrite pożittiva u oligoartrite fit-tul).

pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati fi studju parallel multiċentriku u double-blind, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, ta' 171 tifel u tifla (li għandhom bejn 4 – 17-il sena) b'JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu open-label (OL-LI) il-pazjenti tqassmu f'żewġ gruppi, dawk ittrattati b'MTX (methotrexate) u dawk li ma kinux ittrattati b'MTX. Il-pazjenti li kienu fit-taqsima ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill-anqas gimgħatejn qabel l-amministrazzjoni tal-adalimumab ta' l-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) u/jew prednisone (≤0.2 mg/kg/ġurnata jew massimu ta' 10 mg/ġurnata). Fil-fażi OL-LI kull pazjent irċieva 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa. It-tqassim tal-pazjenti mqassma skont l-età u dożi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL-LI huwa ppreżentat f'tabella 20.

Tabella 20: Tqassim tal-pazjenti skont l-età u d-doża ta' adalimumab li ngħataw waqt il-fażi OL-LI

Grupp ta' età	Numru ta' pazjenti fil-linja bażi n (%)	Doża minima, medja u massima
4 sa 7 snin	31 (18.1)	10, 20 u 25 mg
8 sa 12-il sena	71 (41.5)	20, 25 u 40 mg
13 sa 17-il sena	69 (40.4)	25, 40 u 40 mg

Il-pazjenti li wrew rispons pedjatriku ACR 30 f'ġimgħa 16 kienu eliġibbli biex jintgħażlu b'mod każwali fil-fazi double-blind (DB) u rċivew jew adalimumab 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 32 ġimgħa oħra jew sakemm il-marda marret għall-agħar. Il-kriterji li jiddefinixxu li l-marda tmur għall-agħar huma li tmur lura b'≥30% mil-linja bażi f' ≥3 minn 6 kriterji prinċipali ta' ACR pedjatriċi ≥2 ġogi attivi, u titjib ta' > 30% f'mhux aktar minn 1 minn 6 kriterji. Wara 32 ġimgħa jew meta il-marda tmur għall-agħar, il-pazjenti kienu eliġibbli sabiex jidħlu fil-fażi estensiva open label.

Tabella 21: Risponsi Ped ACR 30 fl-istudju tal-JIA

Taqsima	**MTX**		**Mingħajr MTX**	
Fażi				
OL-LI 16-il ġimgħa				
Rispons Ped ACR 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Riżultati tal-effikaċja				
Double-Blind 32 ġimgħa	Adalimumab/MTX (N=38)	Plaċebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Plaċebo (N=28)
Il-marda tmur għall-agħar fl-aħħar ta' 32 ġimgħa[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
Żmien medju biex il-marda tmur għall-agħar	>32 ġimgħa	20 ġimgħa	>32 ġimgħa	14 ġimgħa

[a] Risponsi Ped ACR 30/50/70 f'ġimgħa 48 kienu sinifikament akbar minn dawk ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo
[b] p=0.015
[c] p=0.031

Fost dawk li rrispondew f'ġimgħa 16 (n=144), ir-risponsi Pedjatriċi ACR 30/50/70/90 inżammu sa sitt snin fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il suġġett, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja bażi ta' l-età ta' bejn l-4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja bażi ta' l-età ta' bejn it-13 u 17-il sena kienu ttrattati għal sitt snin jew aktar.

Ir-rispons kien ġeneralment aħjar u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu ttrattati b'adalimumab flimkien ma' MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta tikkunsidra dawn ir-riżultati, adalimumab hu rrakkomandat għall-użu flimkien ma' MTX, u għall-użu waħdu f'pazjenti li ma jistgħux jieħdu MTX (ara sezzjoni 4.2).

pJIA II

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju multiċentriku u open-label fi 32 tfal (2 – <4 snin jew li għandhom minn 4 snin 'il fuq u li jiżnu <15 kg) li għandhom artrite poliartikulari JIA moderata jew severa. Il-pazjenti rċevew 24 mg/m² tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA, body surface area) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le bħala doża waħda mogħtija permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda għal tal-anqas 24 ġimgħa. Matul dan l-istudju ħafna mill-pazjenti użaw MTX fl-istess ħin, b'inqas rapporti li użaw kortikosterojdi jew NSAIDs.

F'ġimgħa 12 u ġimgħa 24, ir-rispons Ped ACR 30 kien ta' 93.5% u 90.0% rispettivament meta ntuża l-approċċ tad-dejta osservata. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'Ped ACR 50/70/90 f'ġimgħa 12 u ġimgħa 24 kienu ta' 90.3%/61.3%/38.7% u 83.3%/73.3%/36.7%, rispettivament. Fost dawk li rrispondew (ACR Pedjatriku 30) f'ġimgħa 24 (n=27 minn 30 pazjent), ir-risponsi Pedjatriċi ACR 30 inżammu sa 60 ġimgħa fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul dan il-perjodu. B'kollox 20 pazjent ġie trattat għal 60 ġimgħa jew aktar.

Artrite relatata mal-entesite

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju multiċentriku u double-blind, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, ta' 46 pazjent pedjatriku (6 sa 17-il sena) b'artrite moderata relatata mal-entesite. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu jew 24 mg/m² tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 12-il ġimgħa. Il-perjodu double-blind huwa segwit minn perjodu open-label (OL) fejn il-pazjenti

rċevew 24 mg/m² BSA ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija taħt il-ġilda sa 192 ġimgħa oħra. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mil-linja bażi sa ġimgħa 12 fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite (nefħa mhux minħabba sfigurazzjoni jew ġogi li m'għadhomx jiċċaqalqu flimkien ma' wġigħ u/jew sensittività), li kien milħuq bi tnaqqis fil-perċentwali medja ta' −62.6% (bidla perċentwali medja −88.9%) f'pazjenti fil-grupp ta' adalimumab meta kkumparat ma' −11.6% (bidla perċentwali medja −50.0%) f'pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. Titjib fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite kien mantenut waqt il-perjodu OL sa ġimgħa 156 għal 26 minn 31 (84%) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqa' fl-istudju. Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew titjib kliniku fil-punti tat-tmiem sekondarji bħal numru ta' siti ta' entesite, għadd ta' ġogi sensittivi (TJC, tender joint count), għadd ta' ġogi minfuħa (SJC, swollen joint count), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

L-effikaċja ta' adalimumab kienet evalwata fi studju każwali, double-blind, u kkontrollat ta' 114-il pazjent pedjatriku minn 4 snin 'il fuq bi psorjasi tal-plakka severa kronika (kif iddefinita minn Valutazzjoni Globali tat-Tabib (PGA, Physician's Global Assessment) ≥4 jew >20% involviment tal-BSA jew >10% involviment tal-BSA b'leżjonijiet ħoxnin ħafna jew Indiċi tal-Parti Milquta mill-Psorijasi u s-Severità tagħha (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) ≥20 jew ≥10 b'involviment klinikament rilevanti tal-wiċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn) li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u ħeljoterapija jew fototerapija.

Il-pazjenti rċivew adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le (sa 40 mg), 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le (sa 20 mg), jew methotrexate 0.1 – 0.4 mg/kg kull ġimgħa (sa 25 mg). F'ġimgħa 16, aktar pazjenti magħżula b'mod każwali li ngħataw adalimumab 0.8 mg/kg kellhom risponsi pożittivi tal-effikaċja (eż, PASI 75) milli dawk magħżula b'mod każwali għal 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le jew MTX.

Tabella 22: Riżultati tal-effikaċja tal-psorijasi tal-plakka pedjatrika f'ġimgħa 16

	MTX[a] N=37	**Adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le N=38**
PASI 75b	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Xejn/minimali[c]	15 (40.5%)	23 (60.5%)

[a] MTX = methotrexate
[b] P=0.027, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX
[c] P=0.083, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX

Pazjenti li kisbu PASI 75 u PGA xejn jew minimali kienu rtirati mit-trattament għal massimu ta' 36 ġimgħa u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA ta' mill-inqas 2 gradi). Imbagħad il-pazjenti kienu mogħtija mill-ġdid it-trattament ta' adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa oħra u r-rati ta' rispons li kienu osservati matul it-trattament kienu simili għall-perjodu preċedenti ta' double-blind: PASI 75 rispons ta' 78.9% (15 minn 19-il individwu) u PGA xejn jew minimali ta' 52.6% (10 minn 19-il individwu).

Fil-perjodu open-label tal-istudju, ir-risponsi ta' PASI 75 u PGA xejn jew minimali nżammu għal 52 ġimgħa oħra bl-ebda sejbiet ġodda għas-sigurtà.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti

M'hemm l-ebda provi kliniċi b'adalimumab f'pazjenti adolexxenti bi HS. Effikaċja tal-adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolexxenti bi HS hija mbassra bbażata fuq l-effikaċja u r-relazzjoni ta' espożizzjoni u rispons murija f'pazjenti adulti bi HS u l-probabbiltà li l-kors tal-marda, patofiżjoloġija, u l-effetti tal-mediċina huma sostanzjalment simili għal dawk tal-adulti fl-istess livelli ta' espożizzjoni. Sigurtà tad-doża rrakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolexxenti bi HS hija bbażata fuq

cross-indication tal-profil tas-sigurtà tal-adalimumab kemm f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi b'doži simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multiċentrika, każwali, u double-blind imfassla biex tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà fil-bidu tal-kura u waqt il-manteniment tal-kura b'doži li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (<40 kg or ≥40 kg). Din il-prova saret f'192 individwu pedjatriku li għandhom bejn 6 u 17-il sena (inklużi), bil-marda ta' Crohn (CD) moderata sa severa definita bħala punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda Crohn (Crohn's disease) fit-Tfal (PCDAI, Paediatric Crohn's Disease Activity Index) >30. F'dawn is-suġġetti, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluż kortikosterojde u/jew immunomodulatur) għal CD. Is-suġġetti setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kienux jittolleraw infliximab.

L-individwi kollha ngħataw terapija tal-bidu open-label b'doża bbażata fuq il-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom: 160 mg f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2 għal individwi ≥40 kg, u 80 mg u 40 mg, rispettivament, għal individwi <40 kg.

F'ġimgħa 4, l-individwi kienu magħżula b'mod każwali 1:1 fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom ta' dak iż-żmien għal reġim tad-dożaġġ ta' manteniment b'doża baxxa jew b'doża standard kif indikat f'tabella 23.

Tabella 23: Reġim ta' Manteniment

Piż tal-pazjent	Doża baxxa	Doża standard
< 40 kg	10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Riżultati tal-Effikaċja

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kien il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku f'ġimgħa 26, definit bħala punteġġ tal-PCDAI ≤10.

Ir-rati tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons kliniku (definit bħala tnaqqis fil-punteġġ tal-PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mil-linja bażi) huma ppreżentati f'tabella 24. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosterojdi jew immunomodulaturi huma preżentati f'tabella 25.

Tabella 24: Studju ta' CD fit-tfal - qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons kliniku tal-PCDAI

	Doża standard 40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=93	Doża baxxa 20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=95	Valur P*
Ġimgħa 26			
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku	38.7%	28.4%	0.075
Rispons kliniku	59.1%	48.4%	0.073
Ġimgħa 52			
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku	33.3%	23.2%	0.100
Rispons kliniku	41.9%	28.4%	0.038

* valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa

Tabella 25: Studju ta' CD fit-tfal - twaqqif tal-kortikosterojdi jew immunomodulaturi u fejqan tal-fistla

	Doża standard 40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Doża baxxa 20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Valur P[1]
Twaqqif tal-kortikosterojdi	**N=33**	**N=38**	
Ġimgħa 26	84.8%	65.8%	0.066
Ġimgħa 52	69.7%	60.5%	0.420
Twaqqif tal-immunomodulaturi[2]	**N=60**	**N=57**	
Ġimgħa 52	30.0%	29.8%	0.983
Fejqan tal-fistla[3]	**N=15**	**N=21**	
Ġimgħa 26	46.7%	38.1%	0.608
Ġimgħa 52	40.0%	23.8%	0.303

[1] valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa
[2] Terapjia bl-immunosuppressanti setgħet tkun imwaqqfa biss f'ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu laħaq il-kriterji tar-rispons kliniku
[3] definita bħala l-għeluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekuttivi wara l-linja bażi

Żidiet statistikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi sa ġimgħa 26 u 52 fl-indiċi tal-massa tal-ġisem u l-veloċità tat-tul kienu osservati fiż-żewġ gruppi tat-trattament.

Titjib statistikament u klinikament sinifikanti mil-linja bażi kien ukoll osservat fiż-żewġ gruppi tat-trattament għal parametri tal-kwalità tal-ħajja (inkluż IMPACT III).

Mitt pazjent (n=100) mill-Istudju pedjatriku CD komplew fi studju ta' estensjoni fit-tul u open-label. Wara 5 snin ta' terapija b'adalimumab, 74.0% (37/50) tal-50 pazjent li fadal fl-istudju kompla jkun fil remissjoni klinika, u 92.0% (46/50) tal-pazjenti komplew ikollhom rispons kliniku għal kull PCDAI.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew evalwati fi prova multiċentrika, randomized, double-blind f'93 pazjent pedjatriku ta' 5 sa 17-il sena b'kolite ulċerattiva minn moderata sa severa (punteġġ Mayo ta' 6 sa 12 b'sottopunteġġ ta' 2 sa 3 punti bl-endoskopju, ikkonfermat b'endoskopju li jinqara ċentralment) li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija konvenzjonali. Bejn wieħed u ieħor 16% tal-pazjenti fl-istudju kellhom trattament qabel kontra t-TNF li ma ħadimx. Il-pazjenti li rċivew kortikosterojdi fir-reġistrazzjoni tħallew inaqqsu ftit ftit it-terapija tagħhom bil-kortikosterojdi wara ġimgħa 4.

Fil-perjodu ta' induzzjoni tal-istudju, 77 pazjent intgħażlu b'mod każwali 3:2 biex jirċievu trattament double-blind b'adalimumab b'doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2; jew doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0, plaċebo f'ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2. Iż-żewġ gruppi rċivew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'ġimgħa 4 u ġimgħa 6. Wara emenda fid-disinn tal-istudju, is-16-il pazjent li kien fadal li rreġistraw fil-perjodu ta' induzzjoni rċivew trattament open-label b'adalimumab bid-doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2.

F'ġimgħa 8, 62 pazjent li wrew rispons kliniku skont il-Punteġġ Mayo Parzjali (PMS; iddefinit bħala tnaqqis fil-PMS ta' ≥ 2 punti u ta' ≥ 30% mil-Linja bażi) ntgħażlu b'mod każwali f'numri ndaqs biex jirċievu trattament ta' manteniment double-blind b'adalimumab b'doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa (ew, *every week*), jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (eow, *every other week*). Qabel emenda fid-disinn tal-istudju, 12-il pazjent

addizzjonali li wrew rispons kliniku skont il-PMS intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu plaċebo iżda ma ġewx inklużi fl-analiżi ta' konferma tal-effikaċja.

Aggravar tal-marda kien iddefinit bħala żieda fil-PMS ta' mill-inqas 3 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 0 sa 2 f'ġimgħa 8), mill-inqas 2 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 3 sa 4 f'ġimgħa 8), jew mill-inqas punt wieħed (għal pazjenti b'PMS ta' 5 sa 6 f'ġimgħa 8).

Il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għal aggravar tal-marda f'ġimgħa 12 jew warajha ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu doża ta' induzzjoni mill-ġdid ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) jew doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) u komplew jirċievu l-kors tad-doża ta' manteniment rispettiv tagħhom wara.

Riżultati tal-effikaċja

Il-punti aħħarin koprimarji tal-istudju kienu remissjoni klinika skont il-PMS (iddefinita bħala PMS ≤ 2 u l-ebda sottopunteġġ individwali > 1) f'ġimgħa 8, u remissjoni klinika skont l-FMS (il-Punteġġ Mayo Sħiħ) (definita bħala Punteġġ Mayo ta' ≤ 2 u l-ebda sottopunteġġ individwali > 1) f'ġimgħa 52 f'pazjenti li kisbu rispons kliniku skont il-PMS f'ġimgħa 8.

Ir-rati ta' remissjoni klinika skont il-PMS f'ġimgħa 8 għal pazjenti f'kull wieħed mill-gruppi ta' induzzjoni ta' adalimumab double-blind huma ppreżentati f'tabella 26.

Tabella 26: Remissjoni Klinika skont il-PMS wara 8 Ġimgħat

	Adalimumab[a] massimu ta' 160 mg f'ġimgħa 0 / Plaċebo f'ġimgħa 1 N=30	**Adalimumab[b, c] massimu ta' 160 mg f'ġimgħa 0 u f'ġimgħa 1** N=47
Remissjoni klinka	13/30 (43.3%)	28/47 (59.6%)
[a] Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0, plaċebo f'ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 [b] Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 [c] Mhux inkluża d-doża ta' induzzjoni open-label ta' adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċivew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'ġimgħa 4 u ġimgħa 6 Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'ġimgħa 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punt aħħari		

F'Ġimgħa 52, ir-remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'ġimgħa 8, ir-rispons kliniku skont l-FMS (iddefinit bħala tnaqqis fil-Punteġġ Mayo ta' ≥ 3 punti u ta' ≥ 30% mil-Linja bażi) f'dawk li kellhom rispons f'ġimgħa 8, il-fejqan tal-mukoża skont l-FMS (iddefinit bħala punteġġ Mayo bl-endoskopju ≤ 1) f'dawk li kellhom rispons f'ġimgħa 8, remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li rkadew f'ġimgħa 8, u l-proporzjon ta' individwi f'remissjoni mingħajr kortikosterojdi skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'ġimgħa 8 kienu evalwati f'pazjenti li rċivew adalimumab b'doži ta' manteniment massimi double-blind ta' 40 mg eow (0.6 mg/kg) u ta' 40 mg ew (0.6 mg/kg) (tabella 27).

Tabella 27: Riżultati tal-Effikaċja f' Ġimgħa 52

	Adalimumab[a] massimu ta' 40 mg eow N=31	**Adalimumab[b] massimu ta' 40 mg ew** N=31
Remissjoni klinika f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	9/31 (29.0%)	14/31 (45.2%)
Rispons kliniku f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	19/31 (61.3%)	21/31 (67.7%)
Fejqan tal-mukoża f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	12/31 (38.7%)	16/31 (51.6%)
Remissjoni klinika f'dawk li rkadew skont il-PMS f'ġimgħa 8	9/21 (42.9%)	10/22 (45.5%)
Remissjoni mingħajr kortikosterojdi f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8[c]	4/13 (30.8%)	5/16 (31.3%)
[a] Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le [b] Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa [c] F'pazjenti li rċivew kortikosterojdi fl-istess ħin fil-linja bażi Nota: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'ġimgħa 52 jew li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu trattament ta' induzzjoni mill-ġdid jew ta' manteniment kienu kkunsidrati bħala li ma kellhomx rispons għall-punti aħħarin ta' ġimgħa 52		

Il-punti aħħarin esploratorji addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu r-rispons kliniku skont l-Indiċi tal-Attività tal-Kolite Ulċerattiva Pedjatrika (PUCAI, *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (definit bħala tnaqqis fil-PUCAI ta' ≥ 20 punt mil-Linja bażi) u remissjoni klinika skont il-PUCAI (definit bħala PUCAI ta' < 10) f'ġimgħa 8 u ġimgħa 52 (tabella 28).

Tabella 28: Riżultati tal-Punti Aħħarin Esploratorji skont il-PUCAI

	Ġimgħa 8	
	Adalimumab[a] massimu ta' 160 mg f'ġimgħa 0 / plaċebo f'ġimgħa 1 N=30	**Adalimumab[b,c] massimu ta' 160 mg f'ġimgħa 0 u f'ġimgħa 1** N=47
Remissjoni klinika skont il-PUCAI	10/30 (33.3%)	22/47 (46.8%)
Rispons kliniku skont il-PUCAI	15/30 (50.0%)	32/47 (68.1%)
	Ġimgħa 52	
	Adalimumab[d] massimu ta' 40 mg eow N=31	**Adalimumab[e] massimu ta' 40 mg ew** N=31
Remissjoni klinika skont il-PUCAI f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	14/31 (45.2%)	18/31 (58.1%)

Rispons kliniku skont il-PUCAI f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	18/31 (58.1%)	16/31 (51.6%)
[a] Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0, plaċebo f'ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 [b] Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 [c] Mhux inkluża d-doża ta' Induzzjoni open-label ta' adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 [d] Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le [e] Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċivew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'ġimgħa 4 u ġimgħa 6 Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'ġimgħa 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punti aħħarin Nota 3: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'ġimgħa 52 jew li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu trattament ta' induzzjoni mill-ġdid jew ta' manteniment kienu kkunsidrati bħala li ma kellhomx rispons għall-punti aħħarin ta' ġimgħa 52		

Mill-pazjenti ttrattati b'adalimumab li rċivew trattament ta' induzzjoni mill-ġdid matul il-perjodu ta' manteniment, 2/6 (33%) kisbu rispons kliniku skont l-FMS f'ġimgħa 52.

Kwalità tal-ħajja

Ġie osservat titjib klinikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punteġġi ta' IMPACT III u tal-Indeboliment fil-Produttività fix-Xogħol u fl-Attivitajiet (WPAI, *Work Productivity and Activity Impairment*) skont min jieħu ħsieb il-pazjent għall-gruppi ttrattati b'adalimumab.

Ġew osservati żidiet klinikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi fil-veloċità tat-tul għall-gruppi ttrattati b'adalimumab, u ġew osservati żidiet klinikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi fl-indiċi tal-massa tal-ġisem għal individwi fuq id-doża ta' manteniment l-għolja ta' massimu ta' 40 mg (0.6 mg/kg) ew.

Uveite pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali u double-masked b'90 pazjent pedjatriku minn 2 sa <18-il sena b'uveite anterjuri mhux infettiva assoċjata ma' JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il ġimgħa bi trattament ta' methotrexate. Il-pazjenti rċivew plaċebo jew 20 mg adalimumab (jekk <30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥30 kg) ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta' methotrexate.

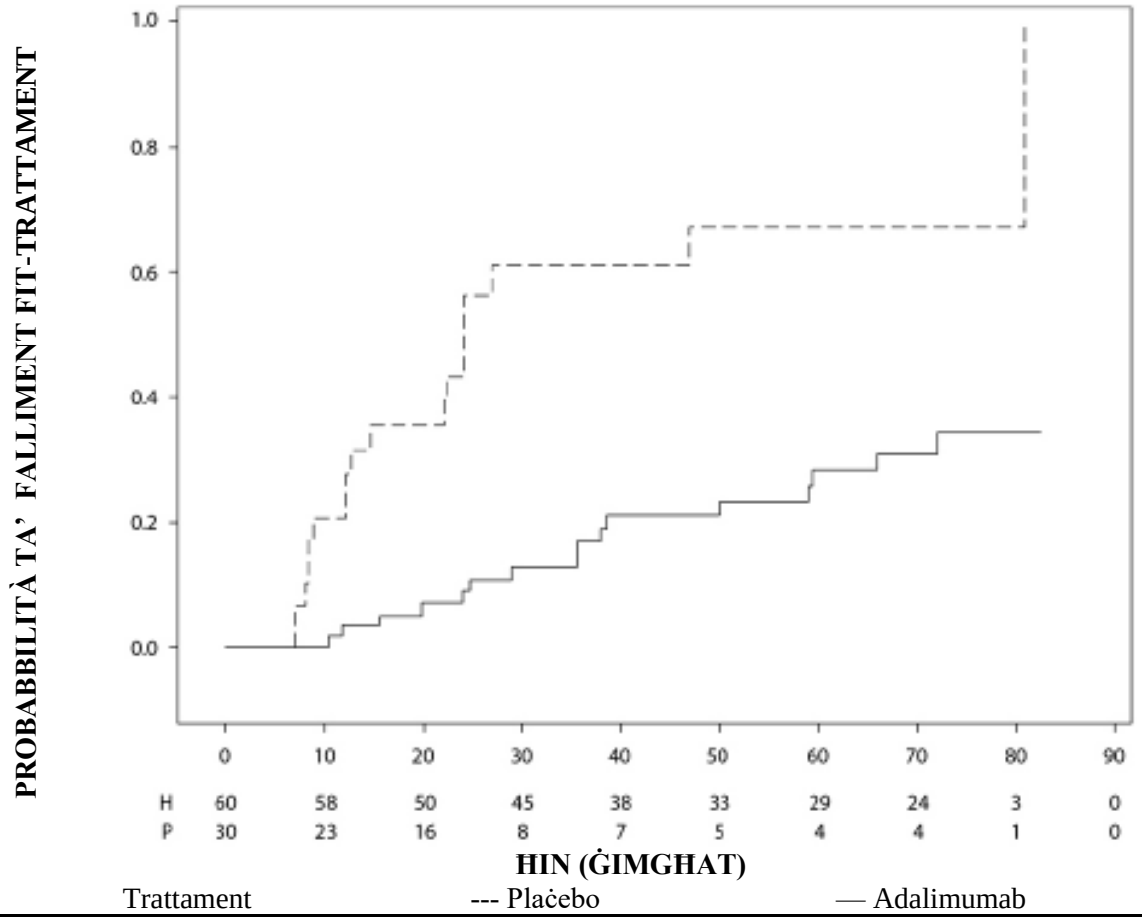
Il-punt tat-tmiem primarju kien 'iż-żmien għall-falliment tat-trattament'. Il-kriterji li jiddeterminaw il-falliment tat-trattament kienu infjammazzjoni okulari li aggravaw jew sostnew nuqqas ta' titjib, titjib parzjali bl-iżvilupp ta' ko-morbiditajiet okulari sostnuti jew deterjorament ta' ko-morbidità okulari, użu mhux permess ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u sospensjoni tal-kura b'perjodu ta' estenzjoni ta' żmien.

Rispons kliniku

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti l-ħin għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-plaċebo (Ara figura 2, P<0.0001 mit-test ta' log rank). Il-ħin medjan għall-falliment ta' trattament kien ta' 24.1 ġimgħa għal individwi ttrattati bi plaċebo, filwaqt li l-ħin medjan għall-falliment fit-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi ttrattati b'adalimumab għax inqas minn nofshom kellhom falliment fit-

trattament. Adalimumab naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' falliment tat-trattament b'75% meta mqabbel mal-plaċebo, kif inhu muri mill-proporzjon ta' periklu (HR = 0.25 [95% CI: 0.12, 0.49]).

Figura 2: Kurvi ta' Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment tat-trattament fl-istudju pedjatriku tal-uveite



Nota: P = Plaċebo (Numru f'Riskju); H = adalimumab (Numru f'Riskju)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

Wara t-teħid ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ (JIA) li kellhom 4 sa 17-il sena, il-livell minimu medju fl-istat fiss ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla minn ġimgħa 20 sa 48) kien 5.6 ±5.6 µg/mL (102% CV) meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 10.9 ±5.2 µg/mL (47.7% CV) meta adalimumab kien użat flimkien ma' methotrexate.

F'pazjenti b'JIA poliartikulari li kellhom bejn 2 sa <4 snin jew li għandhom min 4 snin il-fuq u li jiżnu <15 kg, dożati b'adalimumab 24 mg/m² trough steady-state medju ta' koncetrazzjoni ta' adalimumab fis-serum kien 6.0 ±6.1 µg/mL(101% CV) meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 7.9 ±5.6 µg/mL (71.2% CV) flimkien ma methotrexate.

Wara l-għoti ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, il-livell minimu medju fl-istat fiss ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla f'ġimgħa 24) kien 8.8 ±6.6 µg/mL meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 11.8 ±4.3 µg/mL meta adalimumab kien użat flimkien ma' methotrexate

Wara l-amministrazzjoni ta' 0.8 mg/kg (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika, il-medja ± SD ta' koncetrazzjoni minimali medja fissa ta' adalimumab kienet ta' madwar 7.4 ±5.8 µg/mL (79% CV).

Espożizzjoni ta' adalimumab f'pazjenti adolexxenti bi HS kienet prevista li jużaw mudellar u simulazzjoni farmakokinetiku tal-popolazzjoni bbażata fuq cross-indication farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi oħra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika ġovanili, marda ta' Crohn pedjatrika u l-artrite relatata mal-entesite). Id-doża rrakkomandata fl-adolexxenti bi HS hi ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Minħabba esposizzjoni għal adalimumab tista' tiġi affettwata mid-daqs tal-ġisem, adolexxenti b'piż tal-ġisem ogħla u rispons inadegwat jistgħu jibbenefikaw milli jirċievu d-doża rakkomandata għall-adulti ta' 40 mg kull ġimgħa.

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom CD moderata sa severa, id-doża tal-bidu ta' adalimumab open-label kienet 160/80 mg jew 80/40 mg f'ġimgħat 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddeppendi fuq punt ta' limitu tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 jew għall-grupp ta' trattament ta' manteniment tad-doża standard (40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) jew għall-grupp tad-doża baxxa (20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) abbażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. Il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet tal-livell minimu ta' adalimumab fis-serum milħuqa f'ġimgħa 4 kienu 15.7 ± 6.6 µg/mL fil-pazjenti ≥40 kg (160/80 mg) u 10.6 ± 6.1 µg/mL fil-pazjenti <40 kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti li baqgħu jieħdu l-kura każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum f'ġimgħa 52 kienet 9.5 ± 5.6 µg/mL għall-grupp tad-doża standard u 3.5 ±2.2 µg/mL għall-grupp tad-doża baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu kura b'adalimumab eow għal 52 ġimgħa. Għall-pazjenti li d-doża tagħhom żdiedet minn ġimgħa iva u ġimgħa le għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab f'ġimgħa 52 kienet 15.3 ± 11.4 µg/mL (40/20 mg, kull ġimgħa) u 6.7 ± 3.5 µg/mL (20/10 mg, kull ġimgħa).

L-espożizzjoni ta' Adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite kienet imbassra bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni bbażata fuq farmakokinetika ta' indikazzjoni minn pazjenti pedjatriċi oħra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika minorenni, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata mal-entesite). M'hemmx tagħrif dwar l-espożizzjoni klinika dwar l-użu ta' doża kbira fi tfal <6 snin. L-esponimenti mbassra jindikaw li fin-nuqqas ta' methotrexate, doża kbira tista' twassal għal żieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

<u>Relazzjoni bejn espożizzjoni u rispons fil-popolazzjoni pedjatrika</u>

Fuq il-bażi tad-dejta tal-prova klinika f'pazjenti b'JIA (pJIA u ERA), ġiet stabbilita relazzjoni bejn l-espożizzjoni u r-rispons bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u r-rispons Ped ACR 50. Il-konċentrazzjoni apparenti ta' adalimumab fil-plażma li tipproduċi nofs il-probabbiltà massima ta' rispons Ped ACR 50 (EC50) kienet ta' 3 µg/mL (95% CI: 1 – 6 µg/mL).

Relazzjonijiet bejn l-espożizzjoni u r-rispons bejn il-konċentrazzjoni ta' adalimumab u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika severa ġew stabbiliti għal PASI 75 u PGA xejn jew minimali, rispettivament. PASI 75 u PGA xejn jew minimali żdiedu b'konċentrazzjonijiet jiżdiedu ta' adalimumab, it-tnejn b'EC50 apparenti simili ta' madwar 4.5 µg/mL (95% CI 0.4–47.6 u 1.9–10.5, rispettivament).

<u>Adulti</u>

Wara t-teħid taħt il-gilda ta' doża waħda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kien bil-mod, bl-ogħla punt ta' konċentrazzjoni fis-serum jintlaħaq madwar 5 ijiem wara li jittieħed. Il-biodisponibiltà medja assoluta ta' adalimumab stimata minn tliet studji wara t-teħid ta' doża waħda ta' 40 mg taħt il-ġilda kienet ta' 64%. Wara dożi waħdenin meħuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjoni kienet proporzjonali għad-doża. Wara dożi ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tneħħija mill-ġisem varjat minn 11 sa 15 mL/siegħa, il-volum ta' distribuzzjoni (Vss) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-fażi terminali kienet ta' bejn wieħed u ieħor gimagħtejn. Il-

konċentrazzjoni ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' ħafna pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika varjaw minn 31 – 96% minn dawk fis-serum.

Wara t-teħid ta' adalimumab 40 mg taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika (AR), il-konċentrazzjoni minimali medja fissa kienet ta' bejn wieħed u ieħor 5 µg/ml (mingħajr t-teħid konkomitanti ta' methotrexate) u minn 8 sa 9 µg/ml (bit-teħid konkomitanti ta'methotrexate), rispettivament. Il-livelli minimali fissi fis-serum ta' adalimumab żdiedu bejn wieħed u ieħor proporzjonalment mad-doża wara t-teħid ta' 20, 40 u 80 mg dożaġġ ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le u kull ġimgħa.

F'pazjenti adulti li jbatu mill-psorjasi, il-konċentrazzjoni minimali medja fissa kienet ta' 5 µg/ml meta kienet qiegħda tingħata kura b'adalimumab waħdu b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'pazjenti adulti b'hidradenitis suppurativa, doża ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg f'ġimgħa 2 kisbet konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 7 sa 8 µg/ml f'ġimgħa 2 u ġimgħa 4. Il-medja tal-konċentrazzjoni fil-livell minimu fl-istat fiss f'ġimgħa 12 sa ġimgħa 36 kienet madwar 8 sa 10 µg/ml matul it-trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa.

F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), id-doża kbira tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 5.5 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. Doża kbira tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 12 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease) li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimi medji fl-istat fiss ta' madwar 7 µg/ml.

Wara l-għoti taħt il-ġilda tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva, il-konċentrazzjoni minima medja fi stat fiss ta' adalimumab fis-serum kienet ta' 5.01±3.28 µg/ml f'Ġimgħa 52. Għall-pazjenti li rċview 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa, il-konċentrazzjoni minima medja (±SD) fi stat fiss ta' adalimumab fis-serum kienet ta' 15.7±5.60 µg/ml f'Ġimgħa 52.

F'pazjenti adulti b'uveite, doża kbira tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda minn ġimgħa 1, irriżultat f'konċentrazzjonijiet medji fl-istat fiss ta' madwar 8 sa 10 µg/ml.

L-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetiku tal-popolazzjoni u farmkokinetiku/farmakodinamiku bassar espożizzjoni u effikaċja ta' adalimumab komparabbli f'pazjenti kkurati b'80 mg ġimgħa iva ġimgħa le meta mqabbel ma' 40 mg kull ġimgħa (inkluż pazjenti adulti b'RA, HS, UC, CD jew Ps, pazjenti b'HS adolexxenti, u pazjenti pedjatriċi ≥ 40 kg b'CD u UC).

Eliminazzjoni

Analiżi tal-farmakokinetika tal-populazzjoni bi stħarriġ fuq 'il fuq minn 1300 pazjent bl-AR wera xaqlib lejn turija aktar għolja ta' tneħħija ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jiżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-eta' kellhom effett minimu fuq it-tneħħija ta' adalimumab. Ġie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab ħieles (mhux imwaħħal ma anti-korpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu.

Indeboliment epatiku jew renali

Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

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

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji ta' l-effett tossiku ta' doża waħda, l-effett tossiku ta' dożi ripetuti u tal-ġenotossiċità, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Sar studju fuq l-effett tat-tossiċità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinomolgi b'0, 30 u 100 mg/kg (9 – 17-il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' ħsara kkaġunata b'adalimumab fuq il-feti. La saru studji karċinoġeniċi, u lanqas stima stàndard ta' fertilità u tossiċità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minħabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korp li jirreaġixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u għal-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtraliżżaw fil-bhejjem gerriema.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Monosodium glutamate
Sorbitol (E420)
Methionine
Polysorbate 80
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

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

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett li jintuża darba biss (ħġieġ ta' tip I), b'tappijiet tal-lastku (lastku tal-butyl laminat bil-fluoropolymer), magħluq bil-pressa bl-aluminju u bis-siġilli flip-off.

Kull pakkett waħdu fih kunjett 1 (0.8 mL soluzzjoni sterili), siringa vojta sterili għall-injezzjoni 1, labra sterili 1, adattur tal-kunjett 1 u 2 tajjariet bl-alkoħol.

Pakkett multiplu b'2 kunjetti (2 pakketti ta' 1).

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-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Settembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 03 ta' Awwissu 2023

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.

▼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

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

2. GĦAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Kull siringa mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.8 mL fiha 40 mg adalimumab.

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
Kull siringa mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.8 mL fiha 40 mg adalimumab.

Adalimumab huwa anti-korp uman monoklonali rikombinanti, prodott fiċ-ċelluli ta' l-ovarji tal-ħamster ċiniż.

Eċċipjent b'effett magħruf
Kull siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest fiha 38.2 mg sorbitol (E420).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara jew ftit opalixxenti, bla kulur sa isfar jagħti fil-kannella ċar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatika

Hulio flimkien ma' methotrexate huwa indikat għal:

- kura ta' artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti, meta r-rispons tagħhom għal mediċini anti-rewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard, inkluż methotrexate, ma kienx adegwat.
- kura ta' artrite rewmatika attiva u progressiva severa f'adulti li ma jkunux ingħataw kura b'methotrexate qabel.

Hulio jista' jingħata waħdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tal-kura b'methotrexate ma tkunx tajba.

Ġie ppruvat li, meta jingħata flimkien ma' methotrexate, adalimumab inaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-ġogi kif imkejla permezz ta' X-ray, u jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Hulio meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa indikat għall-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, f'pazjenti li għandhom sentejn (2) jew aktar, li ma kellhomx rispons kif mistenni għal kura b'mediċini anti-rewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard (DMARDs). Hulio jista' jingħata waħdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tal-kura b'methotrexate ma tkunx tajba (għall-effikaċja ta' meta jingħata waħdu ara sezzjoni 5.1). Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn (2).

Artrite relatata mal-entesite

Hulio huwa indikat għall-kura ta' artrite attiva relatata mal-entesite f'pazjenti, ta' 6 snin jew akbar, li kellhom rispons inadegwat għal, jew li ma jittollerawx, terapija konvenzjonali (ara sezzjoni 5.1).

Axial spondyloarthritis

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis (AS))

Hulio huwa indikat għall-kura ta' adulti li jbatu minn infjammazzjoni attiva severa tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis), li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw kura konvenzjonali.

Axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Hulio huwa indikat għall-kura ta' adulti li jbatu minn spondiloartrite assjali severa mingħajr evidenza radjografika ta' AS imma b'sinjali oġġettivi ta' infjammazzjoni minn CRP u/jew MRI elevati, li ma kellhomx rispons adegwat għal, jew ma jittollerawx il-mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex sterojdi.

Artrite Psorjatika

Hulio huwa ndikat għall-kura ta' artrite psorijatika attiva u progressiva f'adulti meta r-rispons tagħhom għal terapija preċedenti b'mediċini antirewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard ma jkunx adegwat. Ġie ppruvat li, f'pazjenti li jbatu minn forom poliartikulari simetriċi ta' din il-marda (ara Sezzjoni 5.1), adalimumab inaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-ġogi periferali kif imkejla permezz ta' X-ray, u jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorijasi

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka kronika li hi minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li huma kandidati għal terapija sistemika.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka severa u kronika fit-tfal u adolexxenti minn 4 snin 'il fuq u li kellhom rispons inadegwat jew huma kandidati mhux xierqa għat-terapija topika u fototerapiji.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' hidradenitis suppurativa (acne inversa) attiva li hi minn moderata sa severa f'pazjenti adulti u adolexxenti minn 12-il sena b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali ta' HS sistemika (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Il-marda ta' Crohn

Hulio huwa indikat għat-trattament tal-marda ta' Crohn attiva li hi minn moderata sa severa, f'pazjenti adulti li, minkejja terapija sħiħa u adegwata b'kortikosterojd u/jew immunosuppressant, xorta ma kellhomx rispons; jew f'pazjenti li huma intolleranti għal, jew li jkollhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Hulio huwa indikat għall-kura tal-marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin 'il fuq) li kellhom rispons inadegwat għall-kura konvenzjonali inkluż terapija ta' nutrizzjoni primarja u kortikosterojde u/jew immunomodulatur, jew ma jittollerawx jew għandhom kontraindikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

Kolite ulċerattiva

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' kolite ulċerattiva attiva li hi minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw terapija konvenzjonali li tinkludi kortikosterojdi u 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew f'pazjenti li huma intolleranti għal, jew li jkollhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' kolite ulċerattiva attiva li hi minn moderata sa severa f'pazjenti pedjatriċi (minn 6 snin 'il fuq) li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali inklużi kortikosterojdi u/jew 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew f'pazjenti li huma intolleranti għal, jew li jkollhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

Uveite

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għal kortikosterojdi, f'pazjenti fi bżonn ta' użu meqjus tal-kortikosterojdi, jew li fihom it-trattament b'kortikosterojdi mhux xieraq.

Uveite Pedjatrika

Hulio huwa indikat għat-trattament ta' uveite pedjatrika anterjuri kronika mhux infettiva f'pazjenti minn sentejn (2) 'il fuq li kellhom rispons inadegwat għal jew li ma jittollerawx terapija konvenzjonali, jew li fihom it-terapija konvenzjonali mhix adattata.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Hulio għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjosi u fil-kura ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Hulio. L-oftalmologi huma avżati jikkonsultaw ma' speċjalista xieraq qabel ma jinbeda t-trattament b'Hulio (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti ttrattati b'Hulio għandhom jingħataw il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ xieraq fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Hulio jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li dan hu tajjeb għalihom, u jekk ikun hemm sorveljanza medika ta' wara l-kura skont il-bżonn.

Matul il-kura b'Hulio, terapiji oħra (eż., kortikosterojdi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Artrite rewmatika

Id-doża ta' Hulio rrakkomandata għal pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika hija ta' 40 mg adalimumab li tittieħed bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Methotrexate għandu jitkompla waqt il-kura b'Hulio.

Mediċini glukokortikojdi, saliċilati u mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi, jew mediċini analġeżiċi jistgħu jitkomplew waqt il-kura b'Hulio. Rigward it-teħid flimkien ta' Hulio ma' mediċini anti-rewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard, minbarra methotrexate, ara sezzjoni 4.4 u 5.1.

Meta Hulio jingħata bħala kura waħdu, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Hulio 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid- dożagħal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Data disponibbli tindika li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta' kura. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perjodu ta' żmien, wieħed għandu jerġa' jaħsibha dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentaz forom farmaċewtiċi zjonijiet oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Twaqqif tad-doża

Jista' jkun hemm bżonn ta' twaqqif tad-doża, bħal per eżempju qabel xi intervent kirurġiku jew jekk ikun hemm xi infezzjoni serja.

Data disponibbli tindika li jekk jerġa' jingħata adalimumab wara li jkun twaqqaf għal 70 gurnata jew aktar, dan iwassal għall-istess rispons kliniku u profil ta' sigurtà li jixbah lil dak ta' qabel ma twaqqfet id-doża.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS u artrite psorjatika.

Id-doża ta' Hulio rrakkomandata għal pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis), spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS u għal pazjenti li jbatu minn artrite psorijatika, hija ta' 40 mg adalimumab li tittieħed bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Data disponibbli tindika li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta' kura. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perjodu ta' żmien, wieħed għandu jerġa' jaħsibha dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

Psorijasi

Id-doża ta' Hulio rrakkomandata għal pazjenti adulti hija doża inizjali ta' 80 mg mogħtija taħt il-ġilda, u wara li tgħaddi ġimgħa mid-doża inizjali, għandha tibda tingħata taħt il-ġilda doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

It-tkomplija tat-terapija għal aktar minn 16-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'każ ta' pazjent li ma kellux rispons f'dan il-perijodu.

Wara 16-il ġimgħa, pazjenti b'rispons mhux adegwat għal Hulio 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid- dożagħal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Il-benefiċċji u r-riskji ta' terapija kontinwa ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjent bi rispons mhux adegwat wara ż-żieda fid--

doża (ara sezzjoni 5.1). Jekk rispons adegwat jinkiseb b'40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, id- dożajista' sussegwentement jiġi mnaqqas għal 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Hidradenitis suppurativa

Ir-reġimen tad-doża ta' Hulio rrakkamondat għal pazjenti adulti b'hidradenitis suppurativa (HS) huwa 160 mg inizjalment f'Jum 1 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg ġimagħtejn wara f'Jum 15 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda). Ġimagħtejn wara (Jum 29) kompli ma' doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda). Antibijotiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Hulio jekk ikun meħtieġ. Huwa rrakkomandat li l-pazjent għandu juża likwidu topiku antisettiku għall-ħasil fuq il-leżjonijiet HS tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Hulio.

It-tkomplija tat-terapija għal aktar minn 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'każ ta' pazjent li ma kellux rispons f'dan il-perjodu.

Jekk it-trattament jiġi interrott, Hulio 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jista' jiġi introdott mill-ġdid (ara sezzjoni 5.1).

Il-benefiċċju u r-riskju ta' trattament kontinwu fit-tul għandhom jiġu evalwati perjodikament (ara sezzjoni 5.1).

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Il-marda ta' Crohn

Il-kors tad-doża tal-bidu ta' Hulio rrakkomandat għal pazjenti adulti li jbatu mill-marda ta' Crohn attiva li hi minn moderata sa severa huwa ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg f'ġimgħa 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapjia aktar mgħaġġel, id-dożaġġ ta'160 mg f'ġimgħa 0 (mogħti bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew inkella bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kull ġurnata għal jumejn konsekuttivi), segwit minn 80 mg f'ġimgħa 2 (mogħti bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), jista' jingħata però, f'dan il-każ, wieħed għandu jżomm f'moħħu l-fatt li r-riskju ta' avvenimenti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun ogħla.

Wara l-kura tal-bidu, id-doża rrakkomandata hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Inkella, jekk pazjent ikun waqaf jieħu Hulio u s-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu joħorġu, Hulio jista' jerġa' jingħata. L-esperjenza dwar it-teħid ta' Hulio għal darba oħra wara li jkunu għaddew aktar minn 8 ġimgħat mill-aħħar doża, hija żgħira.

Waqt trattament ta' manteniment, kortikosterojdi jistgħu jigu mnaqqsa bil-mod skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Hulio 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-doża għal 40 mg Hulio kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Xi pazjenti li ma jkollhomx rispons sa ġimgħa 4 jistgħu jibbenefikaw minn terapija ta' manteniment kontinwa sa ġimgħa 12. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perjodu ta' żmien, wieħed għandu jerġa' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Kolite ulċerattiva

Il-kors tad-doża tal-bidu ta' Hulio rrakkomandat għal pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva minn moderata sa severa huwa ta' 160 mg f'ġimgħa 0 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata għal jumejn wara xulxin) u 80 mg f'ġimgħa 2 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda). Wara l-kura tal-bidu, id-doża rrakkomandata hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Waqt trattament ta' manteniment, kortikosterojdi jistgħu jigu mnaqqsa bil-mod skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Hulio 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-dożaġġ għal 40 mg Hulio kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Id-dejta disponibbli jissuġġerixxi li r-rispons kliniku huwa normalment milħuq fi żmien 2 – 8 ġimgħat ta' trattament. It-terapija b'Hulio m'għandhiex titkompla f'pazjenti li ma jirrispondux għat-terapija f'dan il-perjodu ta' żmien.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Uveite

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio għal pazjenti adulti b'uveite hija doża inizjali ta' 80 mg, segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le wara li tibda ġimgħa wara d-doża inizjali. Hemm esperjenza limitata fil-bidu tat-trattament b'adalimumab waħdu. It-trattament b'Hulio jista' jinbeda flimkien ma' kortikosterojdi u/jew ma' aġenti oħra immunomodulatorji li mhumiex bijoloġiċi. Kortikosterojdi konkomitanti jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħux jingħataw skond il-prattika klinika minn ġimagħtejn wara li jkun beda it-trattament b'Hulio.

Huwa rrakkomandat li l-benefiċċju u r-riskju tat-trattament fit-tul kontinwu għandhom jiġu evalwati fuq bażi annwali (ara sezzjoni 5.1).

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

<u>Popolazzjonijiet speċjali</u>

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Indeboliment renali u/jew epatiku

Adalimumab ma kienx studjat f'dawn il-popolazjonijiet ta' pazjenti. Ma jistax ikun hemm rakkomandazzjoni fuq id-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li għandhom minn sentejn 'l fuq

Id-doża ta' Hulio rrakkomandata għal pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li għandhom minn sentejn 'l fuq hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 1). Hulio jittieħed ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 1: Doża ta' Hulio għal pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Piż tal-pazjent	Skeda tad-dożaġġ
10 kg sa < 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Informazzjoni li għandna turi li r-rispons kliniku jintleħaq fi 12-il ġimgħa ta' kura. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perjodu ta' żmien, wieħed għandu jerġa' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn (2) għal din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Artrite relatata mal-entesite

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom minn 6 snin 'il fuq hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 2). Hulio jittieħed ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 2: Doża ta' Hulio għal pazjenti b'entesite relatata mal-artrite

Piż tal-pazjent	Skeda tad-dożaġġ
15 kg sa <30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom inqas minn 6 snin.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Artrite psorjatika u spondiloartrite assjali inkluż ankylosing spondylitis

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' ankylosing spondylitis u artrite psorijatika.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio f'pazjenti bil-psorjasi tal-plakka li għandhom minn 4 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 3). Hulio jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 3: Doża ta' Hulio għal Pazjenti Pedjatriċi bi Psorijasi tal-Plakka

Piż tal-pazjent	Skeda tad-dożaġġ
15 kg sa <30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża
≥30 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża

Terapija kontinwa lil hinn minn 16-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjent li ma jkunx qiegħed jirrispondi f'dan il-perjodu ta' żmien.

Jekk trattament mill-ġdid b'Hulio huwa indikat, għandha tiġi segwita il-gwida ta' hawn fuq rigward id-doża u t-tul tat-trattament.

Is-sigurtà ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka ġiet evalwata għal medja ta' 13-il xahar.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal li għandhom anqas minn 4 snin għal din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti (minn 12-il sena, li jiżnu mill-anqas 30 kg)

M'hemm l-ebda provi kliniċi b'adalimumab f'pazjenti adolexxenti bi HS. Il-pożoloġija ta' adalimumab f'dawn il-pazjenti ġiet iddeterminata minn mudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio hija ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew f'ġimgħa 1 permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

F'pazjenti adolexxenti b'rispons inadegwat għal Hulio 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, żieda fid-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le tista' tiġi kkunsidrata.

Antibijotiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Hulio jekk ikun meħtieġ. Huwa rrakkomandat li l-pazjent għandu juża likwidu topiku antisettiku għall-ħasil fuq il-leżjonijiet HS tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Hulio.

It-tkomplija tat-terapija għal aktar minn 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'każ ta' pazjent li ma kellux rispons f'dan il-perjodu.

Jekk it-trattament jiġi interrott, Hulio jista' jiġi introdott mill-ġdid kif xieraq.

Il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament kontinwu li jitkompla fit-tul għandhom jiġu evalwati perjodikament (ara dejta ta' adulti fit-taqsima 5.1).

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal li għandhom anqas minn 12-il sena f'din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio f'pazjenti bil-marda ta' Crohn li għandhom minn 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 4). Hulio jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 4: Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Crohn

Piż tal-pazjent	Doża tal-Bidu	Doża ta' manteniment mibdija fir-4 ġimgħa
< 40 kg	• 40 mg f'Ġimgħa 0 u 20 mg f'Ġimgħa 2 F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar rapidu għal terapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista' jkun ogħla bl-użu tad-doża tal-bidu l-aktar għolja, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 80 mg f'Ġimgħa 0 u 40 mg f'Ġimgħa 2	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	• 80 mg f'Ġimgħa 0 u 40 mg f'Ġimgħa 2 F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar rapidu għal terapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista' jkun ogħla bl-użu tad-doża tal-bidu l-aktar għolja, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 160 mg f'Ġimgħa 0 u 80 mg f'Ġimgħa 2	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Pazjenti li jesperjenzaw rispons insuffiċjenti jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-dożaġġ:
- < 40 kg: 20 mg kull ġimgħa
- ≥ 40 kg: 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Terapija kontinwa lil hinn minn 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjent li ma jkunx qiegħed jirrispondi f'dan il-perjodu ta' żmien.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal li għandhom anqas minn 6 snin għal din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Id-doża rakkomandata ta' Hulio għal pazjenti minn 6 sa 17-il sena b'kolite ulċerattiva hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 5). Hulio jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 5. Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva

Piż tal-pazjent	Doża ta' induzzjoni	Doża ta' manteniment mibdija f'Ġimgħa 4*
< 40 kg	• 80 mg f'Ġimgħa 0 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) u 40 mg f'Ġimgħa 2 (mogħtija bħala injezzjoni waħda ta' 40 mg)	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	• 160 mg f'Ġimgħa 0 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta'	80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

	40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'Ġimgħa 2 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata)	

* Pazjenti pedjatriċi li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu Hulio għandhom ikomplu bid-doża ta' manteniment preskritta lilhom.

Terapija kontinwa għal aktar minn 8 ġimgħat għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjenti li ma jurux sinjali ta' rispons f'dan il-perjodu ta' żmien.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Hulio fit-tfal b'età inqas minn 6 sena f'din l-indikazzjoni.

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi differenti skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Uveite pedjatrika

Id-doża rrakkomandata ta' Hulio f'pazjenti pedjatriċi b'uveite li għandhom sentejn (2) jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (tabella 6). Hulio jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Fl-uveite pedjatrika, m'hemm l-ebda esperjenza fit-trattament b'Hulio mingħajr kura konkomitanti b'methotrexate.

Tabella 6: Doża ta' Hulio għal pazjenti pedjatriċi b'uveite

Piż tal-pazjent	Skeda tad-dożaġġ
< 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien ma' methotrexate
≥ 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien ma' methotrexate

Meta tinbeda t-terapija b'Hulio, id-doża kbira tal-bidu ta' 40 mg għal pazjenti <30 kg jew 80 mg għal pazjenti ≥30 kg tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tat-terapija tal-manteniment. M'hemmx dejta klinika dwar l-użu ta' doża kbira tal-bidu ta' Hulio fit-tfal ta' <6 snin (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal li għandhom anqas minn 2-il sena f'din l-indikazzjoni.

Huwa rrakkomandat li l-benefiċċju u r-riskju tat-trattament fit-tul kontinwu għandhom jiġu evalwati fuq bażi annwali (ara sezzjoni 5.1).

Hulio jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew forom farmaċewtiċi oħra skont il-ħtiġijiet tat-trattament individwali.

<u>Metodu ta' kif għandu jingħata</u>

Hulio jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda. Struzzjonijiet kompluti huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif.

Kunjett ta' 40 mg għat-tfal huwa disponibbli għal pazjenti li jkollhom bżonn jieħdu inqas mid-doża sħiħa ta' 40 mg.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tuberkulosi attiva jew infezzjonijiet oħra severi bħal sepsis, u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (NYHA klassi III/IV) (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Biex titjieb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-prodott mediċinali (skond Sezzjoni 1) u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandhom ikunu miktubin b'mod ċar.

Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat- fattur tan-nekrożi tat-tumur (TNF) huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji. Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' iżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjoni. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż it-tuberkuloži, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura b'adalimumab. Minħabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tieħu sa erba' xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b'Hulio sakemm jiġu kkontrollati l-infezzjonijiet. F'pazjenti li kienu diġà esposti għat-tuberkuloži u pazjenti li vvjaġġaw f'żoni ta' riskju għoli ta' tuberkuloži jew mikożji endemiċi bħal istoplasmożi, kokkidijojdomikożi, jew blastomikożi, ir-riskji u l-benefiċċji tat-terapija b'Hulio għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda l-kura (ara Infezzjonijiet opportunistiċi oħra).

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura b'Hulio għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jgħaddu minn evalwazzjoni dijanjostika sħiħa. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, it-teħid ta' Hulio għandu jitwaqqaf u għandha tingħata kura xierqa b'aġenti antimikrobijotiċi jew antifungali sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' adalimumab fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfeġġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippredisponu lill-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis kkawżati minn batterji, myco-batterji, fungus invażiv, parassiti, virus u infezzjonijiet opportunistiċi oħra bħal listerjożi, leġinelloži u pnewmoċistite, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab.

Infezzjonijiet oħra serji osservati fi provi kliniċi jinkludu pnewmonja, infjammazjoni fil-kliewi (pyelonephritis), artrite settika u setticemija. Kienu rrapurtati wkoll każijiet fatali jew fejn il-pazjenti kellhom jiddaħħlu l-isptar.

Tuberkulosi

Tuberkulosi, inkluż attivazzjoni mill-ġdid u bidu ġdid ta' tuberkuloži, kienet irrappurtata f'pazenti li jirċievu adalimumab. Ir-rapporti inkludew każijiet ta' tuberkuloži li nstabet fil-pulmun u tuberkuloži li instabet barra mill-pulmun (jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa).

Qabel tinbeda l-kura b'Hulio, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkuloži kemm attiva kif ukoll mhux attiva ("rieqda"). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi eżaminazzjoni medika tal-pazjenti fid-dettall, bl-istorja tat-tuberkuloži jew esponimenti għal persuni b'tuberkuloži attiva li seta' kien hemm fil-passat, u terapija immunosuppressanti li ngħatat fil-passat u/jew li tkun qiegħda tingħata. Testijiet xierqa għall-iċċekkjar (jiġifieri test tal-ġilda għat-tuberkolina u X-ray tas-sider) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu japplikaw). Huwa rrakkomandat li l-fatt li dawn it-testijiet saru u r-riżultati jitniżżlu fuq il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent. Min jagħti l-mediċina huwa mfakkar fir-riskju ta' testijiet negattivi tal-ġilda għat-tuberkolina foloz, speċjalment f'pazjenti li huma morda serjament jew li għandhom immunità kompromessa.

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkuloži attiva, it-terapija b'Hulio m'għandhiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

Fis-sitwazzjonijiet kollha deskritti hawn taħt, il-bilanċ ta' benefiċċju/riskju tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni kbira.

Jekk ikun hemm suspett ta' tuberkuloži rieqda, għandu jiġi kkonsultat tabib li jkun espert fil-kura tat-tuberkuloži.

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkuloži rieqda, għandha tinbeda kura xierqa bi trattament profilattiku għal kontra t-tuberkuloži qabel ma tinbeda l-kura b'Hulio, u skont rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkuloži għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel ma tinbeda l-kura b'Hulio f'każ ta' pazjenti b'fatturi ta' riskji diversi jew sinifikanti għat-tuberkuloži minkejja test negattiv għat-tuberkuloži u f'każ ta' pazjenti li għandhom storja ta' tuberkuloži rieqda jew attiva, u li fil-każ tagħhom ma jistax jiġi kkonfermat jekk huma ħadux kura adegwata għaliha jew le.

Minkejja trattament profilattiku għat-tuberkuloži, kien hemm każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tat-tuberkuloži f'pazjenti ttrattati b'adalimumab. Uħud mill-pazjenti li rċevew b'suċċess kura għat-tuberkuloži attiva reġgħu żviluppaw tuberkuloži fl-istess waqt li kienu qegħdin jiġu ttrattati b'adalimumab.

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex jitolbu parir mediku jekk sinjali/sintomi li jindikaw infezzjoni tat-tuberkuloži (eż, sogħla persisitenti, telf ta' muskoli/tnaqqis fil-piż, deni ta' grad baxx, telqa) ifeġġu waqt jew wara t-terapija b'Hulio.

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra

Infezzjonijiet opportunistiċi, li jinkludu infezzjonijiet fungali invażivi, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab. Dawn l-infezzjonijiet ma ġewx innutati mill-ewwel f'pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat-TNF u dan irriżulta f'dewmien biex jinbeda trattament addattat, u xi drabi wassal għal-riżultat fatali.

F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali u sintomi bħal dawk ta' deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, telf tal-piż, ixoqq l-għaraq għalihom, sogħla, diffikulta biex jieħdu n-nifs, u/jew ikollhom infiltrate fil-pulmun jew sintomi serji oħra ta' mard sistemiku flimkien ma' jew mingħajr xokk, għandha tigi kkunsidrata infezzjoni fungali invażiva u l-għoti ta' Hulio għandu jitwaqqaf immedjatament. F'dawn il-pazjenti, id-dijanjosi u l-amministrazzjoni ta' kura ewlenija antifungali, għandhom isiru wara konsultazzjoni ma tabib espert fil-kura ta' pazjenti b' infezzjonijiet fungali invażivi.

<u>Attivazzjoni mill-ġdid ta' Epatite B</u>

Seħħet attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B f'pazjenti li kienu qed jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż adalimumab, u li kienu jġorru dan il-virus b'mod kroniku (jigifieri pozittivi għall-antiġen tal-wiċċ). Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda l-kura b'adalimumab, pazjenti għandhom jiġu ttestjati

għal infezzjoni tal-HBV. F'pazjenti li jkollhom test pożittiv għall-infezzjoni ta' epatite B, huwa rrakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma' tabib espert fil-kura tal-epatite B.

Persuni li jġorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura b'Hulio għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni tal-HBV attiva matul it-terapija u għal diversi xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata minn trattament ta' pazjenti li jġorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata attivazzjoni mill-ġdid ta' l-HBV. Hulio għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija antivirali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata ta' appoġġ f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV.

Effetti Newroloġiċi

Antagonisti ta' TNF, inkluż adalimumab, ġew assoċjati f'okkażjonijiet rari ma' sintomi kliniċi tal-bidu ġodda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffettwa il-mijelina tan-nervituri fis-sistema nervuża ċentrali u jinkludu skleroži multipla u nevrite ottika u mard li jaffettwa l-mijelina tan-nervituri fis-sistema periferali, li jinkludu s-sindrome ta' Guillain-Barré. Min jagħti l-mediċina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' adalimumab f'pazjenti li diġà għandhom, jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffettwaw il-mijelina fis-sistema nervuża ċentrali jew periferali; twaqqif ta' Hulio għandu jiġi kkunsidrat jekk jiżviluppa xi wieħed minn dawn id-disturbi. Hemm assoċjazzjoni magħrufa bejn uveite intermedja u disturbi ta' demjelinizzjoni ċentrali. Valutazzjoni newroloġika għandha ssir f'pazjenti b'uveite intermedja mhux infettiva qabel il-bidu tat-terapija b'Hulio u regolarment matul it-trattament biex tevalwa għal disturbi li jaffettwaw il-mijelina ċentrali li jeżistu minn qabel jew li jiżviluppaw.

Reazzjonijiet allerġiċi

Waqt provi kliniċi, reazzjonijiet allerġiċi serji assoċjati mal-użu ta' adalimumab kienu rari. Waqt provi kliniċi, reazzjonijiet allerġiċi li mhumiex serji assoċjati ma' adalimumab ma kinux komuni. Rapporti ta' reazzjonijiet allerġiċi serji, li jinkludu anafilassi, ġew irrappurtati wara l-għoti ta' adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allerġika serja oħra, l-għoti ta' Hulio għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

Fi studju ta' 64 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika li kienu ttrattati b'adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensittività eċċessiva imdewma, tnaqqis fil-livelli ta' immunoglobuli, jew tibdil fin-numri ta' ċelluli effettivi T-, B-, NK-, monoċistiċi/makrofaġi, u newtrofili.

Tumuri malinni u disturbi fit-tkattir taċ-ċelluli fil-limfa

Fil-porzjonijiet kontrollati tal-provi kliniċi ta' antagonisti ta' TNF, ġew osservati aktar każi ta' tumuri malinni, inkluż limfoma, f'pazjenti li jirċievu xi anagonist ta' TNF, meta ipparagunati ma' pazjenti kontrollati. Madankollu, l-okkorrenza kienet rari. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, każijiet ta' lewkimja ġew irrapurtati f' pazjenti li jirċievu xi anagonist ta' TNF. Barra minn hekk, hemm sfond ta' riskju akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv ħafna, li jikkomplika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibilità ta' żvilupp ta' tumuri limfoma, lewkimja jew tumuri malinni oħra f'pazjenti ttrattati b'xi antagonist ta' TNF.

Ġew irrapurtati wkoll xi tumuri malinni oħra, xi wħud fatali, fit-tfal, adolexxenti, u adulti żgħar (sa 22 sena) ttrattati b'xi antagonisti tat-TNF (fejn il-kura tkun inbdiet ≤18-il sena), li jinkludu adalimumab wara li tqiegħed fuq is-suq. Bejn wieħed u ieħor nofs il-każijiet kienu limfomas. Il-każijiet l-oħra kienu tumuri malinni oħra u inkludew malinni rari li normalment jiġu assocjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju ta' żvilupp ta' tumuri malinni fit-tfal u adolexxenti ttrattati b' antagonisti tat-TNF.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti trattati b'adalimumab. Dan it-tip ta' limfoma taċ-Ċelluli T rari hu aggressiv ħafna u ġeneralment ikun fatali. Xi wħud min dawn il-limfomi epatospleniċi taċ-Ċelluli T b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti adulti żgħar meta kienu qed jigu trattati wkoll b'azathioprine jew 6-mercaptopurine li jintuzaw għall-kura ta' mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali b'kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u adalimumab għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti ttratati b'Hulio (ara sezzjoni 4.8).

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkompliet il-kura b'adalimumab f'pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'adalimumab ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti kollha, b'mod speċjali dawk il-pazjenti li jkollhom storja medika ta' kura immunosoppressiva estensiva, jew pazjenti li jbatu bil-psorjasi li jkollhom storja ta' kura psoralen + dawl ultravjola A (PUVA), għandhom jiġu eżaminati qabel u matul il-kura b'Hulio biex isir magħruf jekk għandhomx kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrapurtati f'pazjenti ttrattati bl-antagonisti ta' TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' l-antagonist ieħor tat-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq, f'pazjenti ttrattati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu ħafna. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuża kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' tumur malinn minħabba li jpejpu ħafna.

Bl-informazzjoni kurrenti mhuiex magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jeffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li għandhom kolite ulċerattiva u li għandhom risku akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (per eżempju pazjenti li kellhom kolite ulċerattiva għal-tul ta' żmien, jew kolanġite bi skleroži ewlenija), jew dawk il-pazjenti li kellhom storja ta' displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira, għandhom jiġu ċċekkjati għal displasja kull ċertu żmien qabel it-terapija u matul iż-żmien tal-mard tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsija skont rakkomandazzjonijiet lokali.

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenija, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'antagonisti tat-TNF. Avvenimenti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenija li hi medikament sinifikanti (eż. trombocitopenija, lewkopenija) ġew irrappurtati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelluli tad-demm (eż. deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu adalimumab. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'Hulio f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom anormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

Tilqim

Fi studju li sar fuq 226 individwu adult li jbatu minn artrite rewmatika u li kienu ttrattati b'adalimumab jew bi plaċebo, ġew osservati risponsi simili ta'antikorpi għat-tilqima b'vaċċin standard 23-valent ta' pnewmokokkali u t-tilqima tal-virus trivalenti tal-influwenza. M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar it-trasmissjoni sekondarja tal-infezzjoni permezz ta' vaċċini ħajjin f'pazjenti li jirċievu adalimumab.

Hu rrakkomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jieħdu t-tilqim kollu li jifdal skont il-linji gwdia kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdew it-terapija b'adalimumab.

Pazjenti li jkunu qegħdin fuq il-kura b'adalimumab jistgħu jirċievu tilqim f'daqqa, minbarra vaċċini ħajjin. Amministrazzjoni ta' vaċċini ħajjin (eż. tilqim tal-BCG) fit-trabi esposti għal adalimumab fl-utru mhux rakkomandat sa 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' adalimumab fl-omm waqt it-tqala.

Insuffiċjenza konġestiva tal-qalb

Fi prova klinika li saret b'antagonist ta' TNF ieħor, ġie osservat li l-insuffiċjenza konġestiva tal-qalb marret għall-agħar, u li minħabba l-insuffiċjenza konġestiva tal-qalb żdiedu l-imwiet. Każi ta' fejn l-insuffiċjenza konġestiva tal-qalb marret għall-agħar ġew irrappurtati wkoll f'pazjenti li jirċievu adalimumab. Adalimumab għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb ħafifa (NYHA Klassi I/II). Adalimumab huwa kontraindikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). Il-kura b'Hulio għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravawlhom is-sintomi eżistenti ta' insuffiċjenza konġestiva tal-qalb.

Proċessi awtoimmuni

Il-kura b'Hulio tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta' antikorpi awtoimmuni. L-impatt tal-kura b'adalimumab fit-tul fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmuni mhuwiex magħruf. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw sindrome li jixbah lis-sindrome tal-lupus wara li tkun ingħatat kura b'Hulio, u jkun pożittiv għall-antikorpi kontra DNA li hi double stranded, m'għandhiex tingħata aktar kura b'Hulio (ara sezzjoni 4.8).

L-għoti flimkien ta' DMARDS bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF

Fi studji kliniċi fejn intużaw flimkien anakinra u antagonist ieħor ta' TNF, etanercept, ġew osservati infezzjonijiet serji, u ma kienx hemm żieda ta' xi benefiċju kliniku meta pparagunat ma' l-għoti ta' etanercept waħdu. Minħabba n-natura ta' l-effetti avversi li ġew osservati bil-kura ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll ma' l-għoti ta' anakinra flimkien ma' antagonisti ta' TNF oħra. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' adalimumab u anakinra mhuwiex irrakkomandat. (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' adalimumab ma' DMARDS bijoloġiċi oħra (eż. anakinra u abatacept) jew antagonisti ta' TNF oħra mhux irrakkomandat fuq bażi ta' żieda possibli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet farmakoloġiċi potenzjali oħra. (ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurġiċi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab hija limitata. Jekk tkun ippjanata proċedura kirurġika, il-half life twila ta'adalimumab għandha tiġi kkunsidrata. Pazjent li jkollu bżonn operazzjoni waqt li jkun qiegħed jieħu adalimumab għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittieħdu azzjonijiet xierqa. L-esperjenza ta' sigurtà f'pazjenti li jiġu operati biex jinbidlulhom il-ġogi waqt li jkunu qegħdin jirċievu adalimumab hija limitata.

Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

Il-fatt li ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda ta' Crohn (Crohn's disease) jista' jindika l-preżenza ta' kontrazzjoni fissa riżultat ta' fibroži u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurġika. Id-dejta disponibbli turi li adalimumab ma jikkaġunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-agħar, u lanqas ma jikkawżahom.

Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji (3.7%) f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u ttrattati b'adalimumab kienet akar għolja mill-frekwenza ta' infezzjonijiet f'pazjenti taħt il-65 sena (1.5%). Xi wħud min dawn kellhom ukoll riżultat ta' fatalita'. Għandha tingħata attenzjoni partikolari rigward ir-riskju ta' infezzjonijiet meta jiġu ttrattati pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Ara s-sezzjoni ta' tilqim aktar il-fuq.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sorbitol
Dan il-prodott mediċinali fih sorbitol (E420). Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose (HFI) m'għandhomx jieħdu/jingħataw din il-mediċina.

Sodium
Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.8 mL, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika, bl-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u bl-artrite psorijatika li jieħdu adalimumab waħdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jieħdu methotrexate flimkien ma' adalimumab. Il-formazzjoni ta' antikorpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma' methotrexate, meta kkumparat mal-użu ta' adalimumab waħdu bħala kura. L-għoti ta' adalimumab mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta'antikorpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

L-għoti flimkien ta' adalimumab ma' anakinra mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti flimkien ta'adalimumab ma' abatacept mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw użaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu użawh sa mill-inqas ħames xhur wara l-aħħar trattament b'Hulio.

Tqala

Numru kbir (madwar 2 100) ta' tqaliet miġbura prospettivament esposti għal adalimumab li rriżultaw fi twelid ħaj, b'riżultati magħrufa, inkluż aktar minn 1,500 esposti matul l-ewwel trimestru, ma jindikax żieda fir-rata ta' malformazzjoni f'tarbija tat-twelid.

F'reġistru ta' koorti prospettiv, ġew irreklutati 257 mara b'artrite rewmatojde (RA, rheumatoid arthritis) jew bil-marda ta' Crohn (CD, Crohn's disease) ittrattati b'adalimumab għallinqas matul l-ewwel trimestru u 120 mara b'RA jew CD mhux ittrattati b'adalimumab. Il-punt ta' tmiem primarju kien il-prevalenza mat-twelid ta' difetti maġġuri mat-twelid. Ir-rata ta' tqaliet li jintemmu b'għallinqas tarbija tat-twelid ħajja waħda b'difett maġġuri mat-twelid kienet 6/69 (8.7%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b' RA u 5/74 (6.8%) fin-nisa mhux ittrattati b'RA (OR mhux aġġustata 1.31, 95% CI 0.38-4.52) u 16/152 (10.5%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b'CD u 3/32 (9.4%) fin-nisa mhux ittrattati b'CD (OR mhux aġġustat 1.14, 95% CI 0.31-4.16). L-OR aġġustata (li tammonta għal differenzi fil-linja bażi) kienet 1.10 (95% CI 0.45-2.73) b'RA u CD ikkombinati. Ma kien hemm ebda differenza distinta bejn nisa ttrattati b'adalimumab u nisa mhux ittrattati b'adalimumab għall-punti ta' tmiem sekondarji aborti spontanji, difetti minuri mat-twelid, twelid qabel iż-żmien, daqs mat-twelid u infezzjonijiet serji u opportunistiċi u ebda mewt mat-twelid jew malinn ma ġie rrapportat. L-interpretazzjoni tad-data jista' jkollha impatt minħabba limitazzjonijiet metodoloġiċi tal-istudju, inkluż daqs tal-kampjun żgħir u disinn mhux randomizzat.

Fi studju dwar it-tossiċità fl-iżvilupp li sar fuq ix-xadini, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità fl-omm, fl-embriju jew ta' teratoġeniċità. Informazzjoni qabel il-prodott tpoġġa fuq is-suq dwar it-tossiċità wara t-twelid m'hiex disponibbli (ara sezzjoni 5.3).

Minħabba li adalimumab jimpedixxi t-TNFα, it-teħid tiegħu waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali tat-tarbija tat-twelid. Matul tqala, adalimumab għandu jintuża biss jekk dan ikun meħtieġ b'mod ċar.

Adalimumab jista' jaqsam il-plaċenta għal ġos-serum ta' trabi mwielda min-nisa li kienu trattati b'adalimumab waqt it-tqala. Għalhekk, dawn it-trabi jistgħu ikollom riskju akbar għal-infezzjoni. L-amministrazzjoni ta' tilqim tat-tip ħaj (eż. tilqim tal-BCG) fi trabi li ġew esposti għal adalimumab fil-ġuf, mhix rakkomandata sa 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' adalimumab fl-omm waqt it-tqala.

Treddigħ:

Informazzjoni limitata mil-litteratura ppubblikata tindika li adalimumab joħroġ mal-ħalib tas-sider tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet baxxi ħafna bil-preżenza ta' adalimumab fil-ħalib tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet ta' 0.1% sa 1% tal-livell tas-serum maternali. Meta jingħata mil-ħalq, il-proteini tal-immunoglobulina G jgħaddu minn proteoliżi intestinali u għandhom bijodisponibilità baxxa. Ma huwa mistenni ebda effett fuq trabi tat-twelid/tfal żgħar. Konsegwentament, Hulio jista' jintuża matul it-treddigħ.

Fertilità

Qabel il-prodott tpoġġa fuq is-suq, ma kienx hemm informazzjoni fuq l-effett ta' adalimumab fuq il-fertilita.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Hulio jista' jkollu effett zgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Jista' jkun hemm vertigo u indeboliment fil-vista wara li jingħata Hulio (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Adalimumab ġie studjat f'9,506 pazjenti fi provi pivitali kkontrollati u open-label li damu sejrin sa 60 xahar jew aktar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunu ilhom bil-marda, f'artrite idjopatika taż-żgħażagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ jew artrite relatata mal-entesite) kif ukoll pazjenti li jbatu minn spondiloartrite assjali (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) u minn spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite ankylosing (AS)), minn artrite psorijatika, mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorjasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji pivitali kkontrollati involvew 6,089 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha jistgħu jitqabblu ma' adalimumab, matul il-perjodu kkontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kkontrollata double-blind fl-istudji pivitali ma baqgħux jieħdu l-kura minħabba avvenimenti avversi kien ta' 5.9% għall-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu adalimumab u 5.4% għall-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

L-aktar reazzjonijiet avversi li gew irrapurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nasofaringite, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja u sinusite), reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema, ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), uġigħ ta' ras u uġigħ muskolu-skeletrali.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab, jaffettwaw is-sistema immuni u l-użu tagħhom jista' jaffettwa d-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kanċer.
Infezzjonijiet fatali u infezzjonijiet li jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV u tumuri malinni oħra (li jinkludu lewkimja, limfoma u limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T (HSTCL)) ġew irrappurtati wkoll bl-użu ta' adalimumab.

Ġew irrapurtati wkoll reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u dawk awtoimmunitarja. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenija, anemija aplastika, avvenimenti li jeffetwaw il-myelin b'mod ċentrali jew periferali u rapporti ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma lupus u s-sindromu ta' Stevens-Johnson.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, l-effetti avversi f'pazjenti pedjatriċi kellhom frekwenza u t-tip simili għal dawk li ġew osservati f'pazjenti adulti.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li jmiss ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza li ġejja minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u hija mniżżla skont il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza f'tabella 7 hawn taħt: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); u mhux magħrufa (li ma jistgħux jiġu kkalkulati mill-informazzjoni eżistenti). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji imniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Ġew inklużi l-effetti li dehru bl-ikbar frekwenza fost id-diversi indikazzjonijiet. Fil-każi fejn hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8, tidher asterisk (*) fil-kolonna tas-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, system organ class).

Tabella 7: Effetti mhux mixtieqa

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fil-passaġġ tan-nifs ta' fuq u t'isfel, pulmonite, sinusite, faringite, nasofaringite u virus tal-herpes tal-pulmonite)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, kandidjaži u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu virus tal-gastroenterite), infezzjonijiet tal-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu paronkija, ċellulite, impetiġini, faxxite nekrotika u herpes zoster), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu herpes simplex, herpes orali u infezzjonijiet tas-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni mikotika vulvavaġinali), infezzjonijiet fis-sistema urinarja (li jinkludi pjelonefrite), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meninġite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkuloži (li jinkludu kokkidijojdomikoži, istoplasmoži u infezzjoni tal-mycobacterium avium complex), infezzjonijiet batterjali, infezzjonijiet fl-għajnejn, divertikulite[1)]
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma taċ-ċelluli tal-bażi u karċinoma tal ġilda biċ-ċelluli tat-tip *squamous*), neoplażma beninna
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**
	Rari	Lewkimija[1)]
	Mhux magħrufa	Limfoma Epatosplenika taċ-Ċelluli T[1)], Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika)[1)], Sarkoma ta' Kaposi

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenija (li tinkludi newtropenja u agranuloċitożi), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, trombożitopenija
	Mhux komuni	Purpura trombożitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allerġiji (li jinkludu l allerġija assoċjata mal-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarkojdożi[1)], vaskulite
	Rari	Anafilassi[1)]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil lipidi
	Komuni	Ipokalemija, żieda fl aċidu uriku, is sodium fid demm ikun anormali, ipokalċimija, ipergliċemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni ħafna	Uġigħ ta' ras
	Komuni	Parasteżija (inkluża ipoestesija), emigranja, tagħfis fuq l-għerq tan-nerv
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari[1)], rogħda, newropatija
	Rari	Skleroži multipla, disturbi li jaffettwaw il-myelin (eż. newrite fl-għajnejn, sindrome ta' Guillain-Barré)[1)]

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Tnaqqis fil-vista, konġuntivite, blefarite, nefħa fl-għajnejn
	Mhux komuni	Diplopja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertigo
	Mhux komuni	Telf tas-smigħ, żanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb*	Komuni	Takikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardijaku[1)], arritmija, insuffiċjenza konġestiva tal-qalb
	Rari	Waqfien tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma tal-aorta, okklużjoni arterjali vaskulari, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*	Komuni	Ażżma, qtugħ ta' nifs, sogħla
	Mhux komuni	Emboliżmu pulmonari[1)], mard interstizjali tal-pulmun, mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali[1)]
	Rari	Fibroži tal-pulmun[1)]

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Uġigħ addominali, dardir u rimettar
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' rifluss gastro-intestinali, sindrome sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfaġija, edima fil-wiċċ
	Rari	Perforazzjoni tal-intestini[1)]
Disturbi fil-fwied u fil-marrara[*]	Komuni ħafna	Żieda fl-enżimi tal-fwied
	Mhux komuni	Koleċistite u kolelitijasi, steatożi tal fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite, attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B[1)], epatite awtoimmuni[1)]
	Mhux magħrufa	Insuffiċjenza tal-fwied[1)]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx (li jinkludi raxx li jqaxxar il-ġilda)
	Komuni	Aggravar jew bidu ta' psorjasi (li jinkludu psorjasi tat-tip palmoplantar pustulari)[1)], urtikarja, tbenġil (li jinkludi purpura), dermatite (li tinkludi l ekżema), onikoklasi, iperidrożi, alopeċja[1)], ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq billejl, ċikatriċi
	Rari	Eritema multiforme[1)], Sindrome ta' Stevens-Johnson[1)], anġjoedema[1)], vaskulite tal-ġilda[1)], reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda[1)]
	Mhux magħrufa	Aggravar tas-sintomi tad-dermotomijosite[1)]

Sistema ta' klassifika ta' l-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ muskolu-skeletriku
	Komuni	Spażmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal-creatine phosphokinase fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijolożi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindrome li jixbah lil dak tal-lupus[1)]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment tal-kliewi, ematurja
	Mhux komuni	Nokturja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Anormalità erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata*	Komuni ħafna	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fis-sit tal-injezzjoni)
	Komuni	Uġigħ fis-sider, edima, deni[1)]
	Mhux komuni	Infjammazzjoni
Investigazzjonijiet*	Komuni	Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demm u fil-ħruġ tad-demm (li jinkludu żieda parzjali fil-ħin ta' thromboplastin attivat), test pożittiv ta' awtoantikorp (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demm
	Mhux magħrufa	Żieda fil-piż[2)]
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

* aktar informazzjoni tinsab f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8

** inkluži studji ta' estensjoni open-label

1) inkluża dejta minn rappurtar spontanju

2) Il-bidla medja fil-piż mil-linja bażi għal adalimumab kienet tvarja minn 0.3 kg sa 1.0 kg fl-indikazzjonijiet adulti meta mqabbla ma' (nieqes) -0.4 kg sa 0.4 kg għal plaċebo fuq perjodu ta' kura ta' bejn 4 u 6 xhur. Żieda ta' 5–6 kg fil-piż ġiet osservata wkoll fi studji ta' estensjoni fit-tul b'esponimenti medji ta' madwar sena jew sentejn mingħajr grupp ta' kontroll, b'mod partikolari f'pazjenti bil-marda ta' Crohn u l-kolite ulċerattiva. Il-mekkaniżmu wara dan l-effett mhuwiex ċar iżda jista' jkun assoċjat mal-effett anti-infjammatorju ta' adalimumab.

Hidradenitis suppurativa

Il-profil tas-sigurtà għal pazjenti b'HS ittrattati b'adalimumab kull ġimgħa kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' adalimumab.

Uveite

Il-profil tas-sigurtà għall-pazjenti b'uveite ttrattati b'adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' adalimumab.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), ipparagunati ma' 7.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-teħid tal-prodott mediċinali.

Infezzjonijiet

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' 1.51 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti li kienu ttrattati b'adalimumab, u 1.46 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'rinofaringite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, u sinużite. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura b'adalimumab wara li għadditilhom l-infezzjoni.

L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.04 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll.

Fi studji kontrollati u open-label b'adalimumab fl-adulti u fit-tfal, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li ġraw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkuloži (inklużi tuberkuloži b'ħafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkuloži f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi invażivi (eż. istoplasmoži mifruxa jew barra 'l pulmun, blastomikoži, kokkidijojdomikoži, pnewmoċistite, kandidjaži, asperġilloži u listerjoži). Ħafna mil-każi ta' tuberkuloži ġraw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettu x-xegħla ta' mard rieqed.

Tumuri malinni u disturbi fit-tkattir taċ-ċelluli fil-limfa

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 655.6 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żgħażagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite). Barra minn hekk, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease). Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'77 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 80.0 sena ta' pazjent waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'93 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 65.3 snin ta' pazjent waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva. Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 sena ta' pazjenti waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite.

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi pivitali b'adalimumab fl-adulti li damu sejrin mill-inqas 12-il ġimgħa fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa,

infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis), spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorijatika, psorjasi, hidradenitis suppurativa, marda ta' Crohn (Crohn's disease), kolite ulċerattiva u uveite, tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 6.8 (4.4, 10.5) kull 1 000 sena ta' pazjent fost 5 291 pazjent ikkurat b'adalimumab, kontra rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) kull 1 000 sena ta' pazjent fost 3 444 pazjent ta' kontroll (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll). Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li mhux melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 3.2 (1.3, 7.6) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll. Minn dawn il-kanċers tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma taċ-ċelluli tat-tip squamous b'rati (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll.. Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1 000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura bis-sustanza ta' kontroll.

Meta wieħed jgħaqqad il-porzjonijiet ikkontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji ta' estensjoni open-label li ġew kompluti u dawk li għadhom sejrin bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u ieħor 3.3 snin, li jinkludu 6 427 pazjent u aktar minn 26 439 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u ieħor 8.5 kull 1 000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċers tal-ġilda li mhumiex melanoma hija ta' bejn wieħed u ieħor 9.6 kull 1 000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u ieħor 1.3 kull 1 000 sena ta' pazjent.

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003 sa Diċembru 2010, ir-rata rrappurtata b'mod spontanju ta' tumuri malinni minbarra limfomi u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, hija ta' bejn wieħed u ieħor 2.7 kull 1 000 sena ta' trattament ta' pazjenti. Ir-rati rrappurtati b'mod spontanju ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u ieħor 0.2 u 0.3 kull 1 000 sena ta' trattament ta' pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu irrappurtati każijiet rari ta' limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T f'pazjenti ttrattati b'adalimumab (ara sezzjoni 4.4).

Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrih stess

Fl-istudji tal-artrite rewmatika I–V, ġew ittestjati, f'diversi ħinijiet, kampjuni tas-serum tal-pazjenti biex jiġi ddeterminat jekk kienx hemm awtoantikorpi. F'dawn il-provi, 11.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 8.1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew b'titri ta' antikorpi antinukleari fil-linja bażi negattivi, irrappurtaw titri pożittivi f'ġimgħa 24. Żewġ pazjenti minn 3 441 li kienu ttrattati b'adalimumab fl-istudji kollha tal-artrite rewmatika u artrite psorijatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindrome li jixbah lis-sindromu tal-lupus. Il-pazjenti marru għall-aħjar meta twaqqfet it-terapija. L-ebda pazjenti ma żviluppaw injamazzjoni fil-kliewi tat-tip lupus jew sintomi tas-sistema nervuża ċentrali.

Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite rewmatika u artrite psorijatika fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 104 ġimgħat, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'3.7% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'1.6% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li kellhom minn 4 sa 17-il sena u pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'6.1% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'1.3% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll. Ħafna miż-żidiet f'ALT seħħew waqt l-użu konkomitanti ma' methotraxate. Ma kien hemm l-ebda żieda fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN fil-prova

ta' Fażi 3 tal-prova ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li kellhom minn 2 sa <4 snin.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn u kolite ulċerattiva b'perjodu ta' kontroll li jvarja minn 4 sa 52 ġimgħa. Żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN seħħew f'0.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u f'0.9% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ korsijiet ta' dożaġġ ta' manteniment irranġati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-bidu li wkoll kienet irranġata skont il-piż tal-ġisem sa 52 ġimgħa ta' trattament, kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT ta' ≥3 × ULN f'2.6% (5/192) tal-pazjenti li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bi Psorijasi tal-plakka b'perjodu ta' kontroll b'tul li jvarja minn 12 sa 24 ġimgħa, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Ebda żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN ma seħħew fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (dożi inizjali ta' 160 mg f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, segwiti minn 40 mg kull ġimgħa li jibdew f'ġimgħa 4), f'pazjenti b'hidradenitis suppurativa b'perjodu ta' kontroll b'tul li jvarja minn 12 sa 16-il ġimgħa, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (dożi inizjali ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew fl-1 ġimgħa) f'pazjenti adulti b'uveite sa 80 ġimgħa b'esponiment medjan ta'166.5 ġurnata u 105.0 ġurnata tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll, rispettivament, żidiet fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN seħħew f'2.4% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 2.4% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova kkontrollata ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'kolite ulċerattiva pedjatrika (N=93) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (N=31) u doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa (N=32), wara dożaġġ ta' induzzjoni aġġustat għall-piż tal-ġisem ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 (N=63), jew doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0, plaċebo f'ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2 (N=30), elevazzjonijiet ta' ALT ta' ≥ 3 x ULN seħħew f'1.1% (1/93) tal-pazjenti.

Fl-indikazzjonijiet kollha tal-provi kliniċi, pazjenti li kellhom żieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomatiċi u f'ħafna mill-każi ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruħha waqt li tkompla t-trattament. Għaldaqstant, wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq kien hemm ukoll rapporti ta' insuffiċjenza fil-fwied kif ukoll disturbi tal-fwied inqas severi li jistgħu jiġru qabel l-insuffiċjenza fil-fwied bħal epatite inkluż epatite awtoimmuni f'pazjenti li qed jirċievu adalimumab.

Trattament flimkien ma' azathioprine/6-mercaptopurine

Fi studji tal-marda ta' Crohn (Crohn's disease) fl-adulti, kien hemm inċidenzi aktar għoljin ta' avvenimenti avversi malinni u serji relatati mal-infezjoni meta adalimumab kien ikkombinat ma' azathioprine/6-mercaptopurine meta mqabbla ma' adalimumab waħdu.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda tossiċità li tillimita d-doża ma ġiet osservata matul il-provi kliniċi. L-aktar livell ta' dożaġġ għoli li ġie evalwat kien ta' numru ta' dożi ta'10 mg/kg mgħotijin ġol-vini, li bejn wieħed u ieħor jiġu daqs 15-il darba id-doża rrakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtiku: Immunosuppressanti, Inibitturi ta' Tumur Nekrosi Fattur alfa (TNF-α). Kodiċi ATC: L04AB04

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Adalimumab jeħel speċifikament mat-TNF u jinnewtralizza il-funzjoni bijoloġika tat-TNF billi jimblokka l-interazzjoni tiegħu ma'riċetturi TNF p55 u p75 fuq il-wiċċ taċ-ċellola.

Adalimumab jimmodula wkoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jeħlu li huma responsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċiti (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 b'IC_{50} ta' 0.1 – 0.2 nM).

Effetti farmakodinamiċi

Wara l-kura b'adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-fażi akuta tal-infjammazzjoni (proteina C-reattiva (CRP) u r-rata ta' tagħqid tal-eritroċiti (ESR)) u cytokines fis-serum (IL-6), meta pparagunat ma' linja bażi f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika. Il-livelli fis-serum ta' metalloproteinases fil-matriċi (MMP-1 u MMP-3) li jipproduċu tibdil fit-tessuti li hu responsabbli għall-qerda tal-qarquċa naqsu ukoll wara li ngħata adalimumab. Ġeneralment, il-pazjenti ttrattati b'adalimumab ħassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti li jbatu minn artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), minn kolite ulċerattiva u minn hidradenitis suppurativa wara trattament b'adalimumab. F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease) ġie osservat nuqqas fin-numru ta' ċelluli li jesprimu markers infjammatorji fil-musrana l-kbira li jinkludi nuqqas sinifikanti tal-espressjoni ta' TNFα. Studji endoskopiċi tal-mukuża ta' l-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti ttrattati b'adalimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatika

Adalimumab ġie evalwat f'aktar minn 3,000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ġew evalwati f'ħames studji double-blind u kkontrollati sew fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali. Xi pazjenti kienu ttrattati għal perjodu twil sa 120 xahar.

L-istudju tal-RA I evalwa 271 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena, ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas mediċina waħda antirewmatika li timmodifika l-proċess tal-mard u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'dożi minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgħa, u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti minn 10 sa 25 mg fil-ġimgħa. Dożi ta' 20, 40 jew 80 mg ta' adalimumab jew plaċebo ngħataw ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju RA II evalwa 544 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena u li ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas mediċina waħda anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard. Dożi ta' 20 u 40 mg ta' adalimumab ngħataw permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le, flimkien mal-plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le jew kull ġimgħa għal 26 ġimgħa; il-plaċebo ngħata kull ġimgħa għall-istess tul taż-żmien. Ma kienx permess it-teħid ta' mediċini anti-rewmatiċi oħra li taffetwa l-proċess tal-mard.

Studju RA III evalwa 619 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena, u li kellhom rispons mhux effettiv meta ngħataw dożi ta' minn 12.5 sa 25 mg ta' methotrexate jew kienu intolleranti għal 10 mg ta' methotrexate fil-ġimgħa. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Ta' l-ewwel grupp ircevew injezzjonijiet tal-plaċebo kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tieni grupp irċevew 20 mg ta' adalimumab kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tielet grupp irċevew 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le u injezzjonijiet tal-plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le. Wara li għaddew l-ewwel 52 ġimgħa, 457 pazjent irreġistraw fil-fazi ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg adalimumab/ methotrexate (MTX) ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

Studju RA IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥18-il sena. Il-pazjenti kienujew ma jafux li qegħdin jieħdu mediċina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew tħallew ikomplu jieħdu t-terapija anti-rewmatoloġika li kienu diġà qegħdin jieħdu, u dan sakemm il-kura kienet stabbli għall-perjodu minimu ta' 28 ġurnata. Dawn it-terapiji jinkludu methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti tqassmu b'mod każwali biex jieħdu jew 40 mg adalimumab jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju RA V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom ħadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le/terapija kkombinata b'methotrexate, adalimumab 40 mg mogħti waħdu ġimgħa iva u ġimgħa le u methotrexate mogħti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avvanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimgħat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimgħat, 497 pazjent irreġistraw fil-fazi ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

Il-punt tat-tmiem primarju fl-istudji tal-RA I, II u III u l-punt tat-tmiem sekondarju fl-istudju tal-RA IV kien il-perċentwali ta' pazjenti li laħqu rispons għall- Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR 20) f'ġimgħa 24 jew 26. Il-punt tat-tmiem primarju fl-istudju tal-RA V kien il-perċentwali ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'ġimgħa 52. L-istudji tal-RA III u V kellhom punt tat-tmiem primarju addizzjonali wara 52 ġimgħa tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-riżultati tal-X-rays). Studju RA III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' ħajja.

Rispons għall-ACR

Il-perċentwali ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab li laħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fl-istudji tal-I, II u III. Ir-riżultati tal-prova fejn ngħatat doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le huma mqassra f'tabella 8.

Tabella 8: Risponsi għall-ACR fi provi kkontrollati bil-plaċebo (perċentwali ta' pazjenti)

Rispons	Studju RA I[a**]		Studju RA II[a**]		Studju RA III[a**]	
	Plaċebo/MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=63	Plaċebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Plaċebo/ MTX[c] n=200	Adalimumab/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 xhur	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12-il xahar	MA	MA	MA	MA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 xhur	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12-il xahar	MA	MA	MA	MA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 xhur	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12-il xahar	MA	MA	MA	MA	4.5%	23.2%

[a] Studju RA I fir-24 ġimgħa, Studju RA II fis-26 ġimgħa, u Studju RA III fl-24 u t-52 ġimgħa
[b] 40 mg adalimumab mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le
[c] MTX = methotrexate
[**] p<0.01, adalimumab kontra l-plaċebo

Fl-Istudji RA minn I–IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (għadd ta' ġogi sensittivi u minfuħa, l-istima tal-attività tal-mard u tal-uġigħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punteġġ tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u l-valuri tas-CRP (mg/dL)) marru għall-aħjar fir-24 jew fis-26 ġimgħa meta pparagunati mal-plaċebo. Fi Studju RA III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgħa sħaħ.

Fl-istudju RA III open-label fil-fażi ta' estenzjoni, ħafna mill-pazjenti li kienu qed jirrispondu għal ACR baqgħu jirrispondu meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 207 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 114-il pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 5 snin. Fost dawn, 86 pazjent (75.4%) kellhom rispons għall-ACR 20; 72 pazjent (63.2%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 41 pazjent (36%) kellhom rispons għall-ACR 70. Minn 207 pazjenti, 81 pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 64 pazjent (79.0%) kellhom rispons għall-ACR 20; 56 pazjent (69.1%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 43 pazjent (53.1%) kellhom rispons għall-ACR 70.

Fi Studju RA IV, ir-rispons għall-ACR 20 ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab flimkien ma' standard ta' kura kien statistikament aħjar b'mod sinifikanti f'dawn il-pazjenti milli kien f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo flimkien ma' standard ta' kura (p<0.001).

Fi Studi RA minn I-IV, pazjenti ttrattati b'adalimumab laħqu risponsi statistikament sinifikanti għall-ACR 20 u 50 sa minn ġimgħa jew tnejn wara li nbdiet il-kura, meta pparagunati mal-plaċebo.

Fi Studju RA V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika li għadha fil-bidu tagħha u li qatt ma ngħataw methotrexate, it-terapija kkombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikament akbar f'ġimgħa 52, milli meta ingħata methotrexate bħala kura waħdu u adalimumab bħala kura waħdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'ġimgħa 104 (ara tabella 9).

Tabella 9: Risponsi għall-ACR fi studju RA V (perċentwali ta' pazjenti)

Rispons	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	Valur p[a]	Valur p[b]	Valur p[c]
ACR 20						
Ġimgħa 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	<0.001	0.043
Ġimgħa 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	<0.001	0.140
ACR 50						
Ġimgħa 52	45.9%	41.2%	61.6%	<0.001	<0.001	0.317
Ġimgħa 104	42.8%	36.9%	59.0%	<0.001	<0.001	0.162
ACR 70						
Ġimgħa 52	27.2%	25.9%	45.5%	<0.001	<0.001	0.656
Ġimgħa 104	28.4%	28.1%	46.6%	<0.001	<0.001	0.864

[a] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[b] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[c] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test U Mann-Whitney.

Fl-estensjoni open-label għal studju RA V, rati ta' rispons ACR ġew miżmuma meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 542 pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 170-il pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 154 pazjent (90.6%) kellhom rispons għall-ACR 20; 127 pazjent (74.7%) kellhom rispons għall-ACR 50; u 102 pazjent (60.0%) kellhom rispons għall-ACR 70.

F'ġimgħa 52, 42.9% tal-pazjenti li rċevew it-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate laħqu titjib kliniku (DAS28 (CRP) <2.6) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċevew kura b'methotrexate waħdu bħala kura u 23.4% li rċevew adalimumab waħdu bħala kura. It-terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate (p<0.001) u adalimumab mogħtija waħedhom (p<0.001) fit-tilħiq ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanjostikati b'artrite rewmatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaż-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili (p=0.447). Minn 342 individwu li oriġinarjament kienu magħżula b'mod każwali għal monoterapija b'adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label, 171 individwu temmew 10 snin ta' trattament b'adalimumab. Fost dawn, 109 suġġetti (63.7%) kienu rrappurtati li kienu f'remissjoni għal 10 snin.

Rispons radjografiku

Fi Studju RA III, fejn pazjenti ttrattati b'adalimumab kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' 11-il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali Sharp (TSS, Total Sharp Score) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u l-punteġġ tat-tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12-il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate wrew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li wrew pazjenti li rċivew methotrexate waħdu (ara tabella 10).

Fil-fażi ta' estensjoni open-label tal-istudju RA III, it-tnaqqis fir-rata ta' progress ta' ħsara strutturali huwa mantenut għal 8 u 10 snin. Fl-8 sena, 81 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 48 pazjent ma wrew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas. Fl-10 sena, 79 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 40 pazjent ma wrew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas.

Tabella 10: Tibdil medju radjografiku fuq perjodu ta' 12-il xahar fi studju RA III

	Plaċebo/MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Plaċebo/MTX-adalimumab/MTX (95% Intervall ta' Kunfidenza[b])	valur p
Punteġġ Totali Sharp	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	<0.001[c]
Punteġġ tal-erożjoni	1.6	0.0	1.6 (0.9, 2.2)	<0.001
Punteġġ JSN[d]	1.0	0.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.002

[a] methotrexate
[b] 95% intervall ta' kunfidenza għad-differenzi bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.
[c] Ibbażat fuq analiżi tar-rank
[d] Tnaqqis fl-Ispazju fil-Ġogi (JSN, Joint space narrowing)

Fi Studju RA V, il-ħsara strutturali fil-ġogi ġiet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali Sharp (ara tabella 11).

Tabella 11: Tibdil medju radjografiku f'ġimgħa 52 fi studju RA V

	MTX n=257 (95% intervall ta' kunfidenza)	Adalimumab n=274 (95% intervall ta' kunfidenza)	Adalimumab/MTX n=268 (95% intervall ta' kunfidenza)	Valur p[a]	Valur p[b]	Valur p[c]
Punteġġ Totali Sharp	5.7 (4.2–7.3)	3.0 (1.7–4.3)	1.3 (0.5–2.1)	<0.001	0.0020	<0.001
Punteġġ tal-erożjoni	3.7 (2.7–4.7)	1.7 (1.0–2.4)	0.8 (0.4–1.2)	<0.001	0.0082	<0.001
Punteġġ JSN	2.0 (1.2–2.8)	1.3 (0.5–2.1)	0.5 (0–1.0)	<0.001	0.0037	0.151

[a] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[b] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u adalimumab u methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test U Mann-Whitney.
[c] il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test U Mann-Whitney.

Wara kura ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat, il-perċentwali ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat ≤0.5) kien sinifikament ogħla bit-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' kura b'methotrexate waħdu (37.4% u 33.5% rispettivament, p<0.001) u kura b'adalimumab waħdu (50.7%, p<0.002 u 44.5%, p<0.001 rispettivament).

Fl-estensjoni open-label ta' studju RA V, il-bidla medja mil-linja bażi f'sena 10 fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat kienet 10.8, 9.2 u 3.9 f'pazjenti li oriġinarjament ntgħażlu b'mod każwali għall-monoterapija b'methotrexate, monoterapija b'adalimumab u terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate, rispettivament. Il-proporzjonijiet li jikkorrispondu ta' pazjenti bl-ebda progressjoni radjografika kienu 31.3%, 23.7% u 36.7% rispettivament.

Kwalità ta' ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità ta' ħajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fiżika, li f'ġimgħa 52 fi Studju RA III kienet punt tat-tmiem primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz tal-indiċi ta' diżabilità tal-Kwestjonarju li Jassessja s-Saħħa (HAQ, Health Assessment Questionnaire) fl-erba' provi oriġinali adegwati u kkontrollati sew li saru. Id-dożi/skedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji urew titjib, mil-linja bażi sa xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ, liema titjib hu ikbar b'mod statistikament

sinifikanti meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Studju RA III ġara l-istess f'ġimgħa 52. Riżultati tal-Istħarriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF-36) għad-doża/skedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji jikkonfermaw dan, b'punteġġi li huma statistikament sinifikanti tas-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS, physical component summary), kif ukoll puntieġġi li huma statistikament sinifikanti fid-dominju tal-uġigħ u l-vitalità għad-doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għejja, kif inhi mkejla mill-istima funzjonali tat-terapija tal-mard kroniku (FACIT) kien osservat fit-tliet studji li fihom saret l-istima (Studji I, III u IV).

Fi Studju RA III, ħafna mill-individwi kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li tkompliet il-kura sa ġimgħa 520 (120 xahar) tal-kura open-label. It-titjib fil-kwalità ta' ħajja ġie mkejjel sa ġimgħa 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju RA V, it-titjib fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ u fil-komponent fiżiku tal-SF-36 wera titjib akbar ($p<0.001$) għat-terapija kkombinata ta' adalimumab/methotrexate kontra l-kura b'methotrexate waħdu u l-kura b'adalimumab waħdu f'ġimgħa 52, liema titjib baqa' mantenut matul ġimgħa 104. Fost il-250 is-suġġett li temmew l-istudju ta'estensjoni open-label, titjib fil-funzjoni fiżika nżammet matul l-10 snin ta' trattament.

Axial spondyloarthritis

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis (AS))

It-teħid ta' adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le kien ivvalutat fi 393 pazjent f'żewġ studji double-blind u kkontrollati bil-plaċebo li ħadu 24 ġimgħa u li fihom l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, f'pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) (il-punteġġ medju tal-linja bażi tal-attività tal-mard [l-Indiċi tal-Attività tal-Marda Ankylosing Spondylitis (BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)] kien 6.3 fil-gruppi kollha) li ma kellhomx rispons adegwata għat-terapija konvenzjonali. Disgħa u sebgħin (20.1%) pazjent ġew ittrattati fl-istess ħin b'mediċini antirewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-marda, u 37 (9.4%) pazjent b'glukokortikojdi. Il-perjodu blinded ġie segwit b'perjodu open-label, li matulu l-pazjenti rċivew adalimumab 40 mg taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le għal perjodu addizzjonali ta' 28 ġimgħa. Individwi (n=215, 54.7%) li ma laħqux l-ASAS 20 f'ġimgħat 12, jew 16 jew 20 irċivew adalimumab 40 mg ħruġ kmieni open-label taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le, u kienu sussegwentement trattati bħala pazjenti li ma rrispondewx għall-kura fl-analiżi tal-istatistika double-blind.

Fl-ikbar studju AS I bi 315-il pazjent, ir-riżultati wrew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, meta pparagunat mal-plaċebo. Rispons sinifikanti ġie osservat l-ewwel f'ġimgħa 2 u nżamm tul 24 ġimgħa (tabella 12).

Tabella 12: Risponsi tal-effikaċja fi studju AS ikkontrollat bil-plaċebo – studju I tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi

Rispons	Plaċebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS[a] 20		
Ġimgħa 2	16%	42%***
Ġimgħa 12	21%	58%***
Ġimgħa 24	19%	51%***
ASAS 50		
Ġimgħa 2	3%	16%***
Ġimgħa 12	10%	38%***
Ġimgħa 24	11%	35%***
ASAS 70		
Ġimgħa 2	0%	7%**
Ġimgħa 12	5%	23%***
Ġimgħa 24	8%	24%***
BASDAI[b] 50		
Ġimgħa 2	4%	20%***
Ġimgħa 12	16%	45%***
Ġimgħa 24	15%	42%***

***,** Statistikament sinifikanti f'p<0.001, <0.01 għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo f'ġimgħat 2, 12 u 24

[a] Valutazzjonijiet f'Ankylosing Spondylitis

[b] Indiċi tal-Attività tal-Marda Ankylosing Spondylitis ta' Bath

Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom titjib akbar b'mod sinifikanti f'ġimgħa 12, li nżamm tul ġimgħa 24 kemm fl-SF-36 kif ukoll fil-Kwestjonarju dwar il-Kwalità tal-Ħajja b'Ankylosing Spondylitis (ASQoL).

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-iżgħar studju AS II double-blind u kkontrollat bil-plaċebo li fih l-individwi ntgħażlu b'mod każwali ta' 82 pazjent adult li jbatu b'infjammazzjoni attiva tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis).

Axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'żewġ studji każwali, double-blind u kkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti bi spondyloarthritis axjali mhux radjografika (nr-axSpA). Studju nr-axSpA I evalwa pazjenti b'nr-axSpA attiv. L-istudju nr-axSpA II kien studju ta' rtirar tat-trattament f'pazjenti b'nr-axSpA li tjiebet il-kundizzjoni tagħhom waqt it-trattament open-label b'adalimumab.

Studju nr-axSpA I

Fi Studju nr-axSpA I, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le ġie evalwat f'185 pazjent fi studju li dam 12-il ġimgħa double-blind u kkontrollat bil-plaċebo li fih l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, f'pazjenti b'nr axSpA attiva (punteġġ medju tal-linja bażi ta' attività tal-marda [Indiċi tal-Attività tal-Marda Ankylosing Spondylitis ta' Bath (BASDAI)] kien 6.4 għal pazjenti ttrattati b'adalimumab u 6.5 għal dawk fuq il-plaċebo) li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal ≥1 NSAIDs, jew kontraindikazzjoni għal NSAIDs.

Tlieta u tletin (18%) pazjent kienu ttrattati fl-istess ħin b'mediċini anti-rewmatiċi li jimmodifikaw il-marda, u 146 (79%) pazjent b'NSAIDs fil-linja bażi. Il-perjodu double-blind kien segwit minn perjodu open-label fejn il-pazjenti rċivew adalimumab 40 mg taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le sa

144 ġimgħa addizzjonali. Ir-riżultati ta' ġimgħa 12 urew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA attiva f'pazjenti ttrattati b'adalimumab meta mqabbla mal-plaċebo (tabella 13).

Tabella 13: Risponsi ta' l-effikaċja fi studju kontrollat bil-plaċebo nr-axSpA I

Double-blind rispons f'Ġimgħa 12	**Plaċebo N=94**	**Adalimumab N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS titjib parzjali kliniku	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c, d, e]	−0.3	−1.0***
ASDAS marda inattiva	4%	24%***
hs-CRP[d, f, g]	−0.3	−4.7***
SPARCC[h] MRI ġogi sacroiliac[d, i]	−0.6	−3.2**
SPARCC spina MRI[d, j]	−0.2	−1.8**

[a] Valutazzjonijiet tas-soċjetà internazzjonali tas-spondyloarthritis
[b] Indiċi tal-Attività tal-Marda Ankylosing Spondylitis ta' Bath
[c] Punteġġ tal-Attività tal-marda ankylosing spondylitis
[d] bidla medja mil-linja bażi
[e] n=91 plaċebo u n=87 adalimumab
[f] Proteina Ċ-reattiva b'sensittività għolja (mg/L)
[g] n=73 plaċebo u n=70 adalimumab
[h] Konsorzju tal-Kanada għar-Riċerka ta' Spondyloarthritis
[i] n=84 plaċebo u adalimumab
[j] n=82 plaċebo u n=85 adalimumab
***, **, * Statistikament sinifikanti f'p<0.001, <0.01, u <0.05, rispettivament, għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo.

Fl-estensjoni open-label, titjib fis-sinjali u s-sintomi inżamm b'terapija b'adalimumab sa ġimgħa 156.

Inibizzjoni ta' infjammazzjoni

Titjib sinifikanti ta' sinjali ta' infjammazzjoni kif imkejjel minn hs-CRP u MRI taż-żewġ ġogi sacroiliac u l-ispina nżamm f'pazjenti ttrattati b'adalimumab sa ġimgħa 156 u ġimgħa 104, rispettivament.

Kwalità ta' ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u l-funzjoni fiżika kienu evalwati bl-użu tal-kwestjonarji HAQ-S u SF-36. Adalimumab wera aktar titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġ totali ta' HAQ-S u fil-Punteġġ tal-Komponent Fiżiku (PCS) tal-SF-36 mil-linja bażi sa ġimgħa 12 meta mqabbel mal-plaċebo. Titjib fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u l-funzjoni fiżika nżamm matul l-estensjoni open-label sa ġimgħa 156.

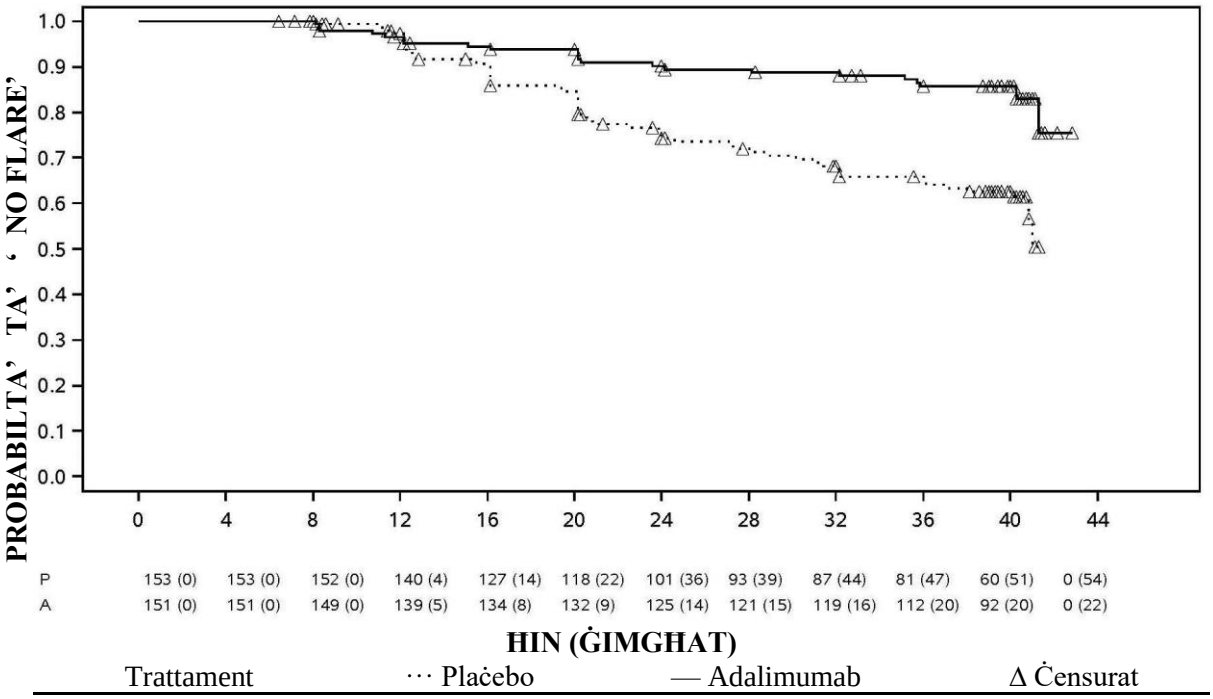
Studju nr-axSpA II

673 pazjent b'nr-axSpA attiva (l-attività medja tal-marda tal-linja bażi [BASDAI] kienet ta' 7.0) li kellhom rispons inadegwat għal ≥2 NSAIDs, jew intolleranza għal jew kontraindikazzjoni għal NSAIDs irreġistrati fil-perjodu open-label ta' studju nr-axSpA II li matulu rċivew adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 28 ġimgħa. Dawn il-pazjenti kellhom ukoll evidenza oġġettiva ta 'infjammazzjoni fil-ġogi jew sinsla tal-sacroilja fuq MRI jew elevati hs-CRP elevati. Pazjenti li kisbu titjib kliniku sostnut għal mill-inqas 12-il ġimgħa (N=305) (ASDAS <1.3 fil-Ġimgħat 16, 20, 24 u 28) matul il-perjodu open-label kienu mbagħad magħżula b'mod każwali biex jirċievu jew tkomplija tal-

kura b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (N=152) jew plaċebo (N=153) għal perjodu ta' 40 ġimgħa addizzjonali f'perjodu double-blind ikkontrollat bi plaċebo (tul totali tal-istudju ta' 68 ġimgħa). L-individwi li marru għall-agħar matul il-perjodu double-blind ingħataw terapija ta' salvataġġ ta' adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal mill-inqas 12-il ġimgħa.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li ma marrux għall-agħar sa ġimgħa 68 tal-istudju. Flare kien definit bħala ASDAS ≥2.1 f'żewġ żjarat konsekuttivi erba 'ġimgħat' il bogħod minn xulxin. Proporzjon akbar ta' pazjenti fuq adalimumab ma marrux għall-agħar matul il-perjodu double-blind, meta mqabbel ma' dawk fuq plaċebo (70.4% kontra 47.1%, p<0.001) (figura 1).

Figura 1: Kurvi Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien sakemm marret għall-agħar il-marda fi studju nr-axSpA II



Trattament ··· Plaċebo — Adalimumab Δ Ċensurat

Nota: P = Plaċebo (numru f'riskju (marru għall-agħar)); A = Adalimumab (numru f'riskju (marru għall-agħar)).

Fost it-68 pazjent li marru għall-agħar fil-grupp allokat għall-irtirar tat-trattament, 65 lestew 12-il ġimgħa ta' terapija ta' salvataġġ b'adalimumab, li minnhom 37 (56.9%) reġgħu marru għall-aħjar (ASDAS <1.3) wara 12-il ġimgħa li reġgħu bdew it-trattament open-label.

Sal ġimgħa 68, pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwu b'adalimumab urew titjib statistikament sinifikanti akbar tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA attiva meta mqabbla ma' pazjenti allokati għall-irtirar tat-trattament matul il-perjodu double-blind tal-istudju (tabella 14).

Tabella 14: Ir-rispons tal-effikaċja fil-perjodu kontrollat bil-plaċebo għall-istudju nr-axSpA II

Double-blind rispons f'ġimgħa 68	**Plaċebo N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS[a, b] 20	47.1%	70.4%***
ASAS[a, b] 40	45.8%	65.8%***
ASAS[a] titjib parzjali kliniku	26.8%	42.1%**
ASDAS[c] marda inattiva	33.3%	57.2%***
Flare parzjali[d]	64.1%	40.8%***

[a] Valutazzjonijiet tas-soċjetà internazzjonali tas-spondyloarthritis
[b] Il-linja bażi hija ddefinita bħala linja bażi open-label meta l-pazjenti għandhom mard attiv.
[c] Punteġġ tal-Attività tal-marda ankylosing spondylitis
[d] Flare Parzjali huwa ddefinit bhala ASDAS ≥1.3 izda <2.1 f'2 żjarat konsekuttivi.
***, ** Statistikament sinifikanti f'p<0.001 u <0.01, rispettivament, għall-paraguni kollha bejn adalimumab u plaċebo.

Artrite Psorjatika

It-teħid ta' Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le ġie studjat f'pazjenti li jbatu minn artrite psorijatika attiva minn moderata sa severa f'żewġ studji kkontrollati bil-plaċebo, Studji PsA I u II. Studju PsA I li dam 24 ġimgħa, tratta 313 pazjent adult li kellhom rispons mhux adegwat għall-kura b'mediċina anti-infjammatorja mhux sterojdi, u minn dawn, bejn wieħed u ieħor 50% kienu qegħdin jieħdu methotrexate. Studju PsA II li dam 12-il ġimgħa, tratta 100 pazjent li kellhom rispons inadegwat għat-terapija DMARD. Wara li tlestew iż-żewġ studji, 383 pazjent irreġistraw għal studju ta' estensjoni open-label, li fih ingħatat doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le.

Minħabba n-numru żgħir ta' pazjenti studjati, m'hemmx biżżejjed evidenza dwar l-effikaċja ta' adalimumab f'pazjenti li jbatu minn artropatija psorijatika li tixbah lill-infjammazzjoni tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis).

Tabella 15: Rispons għall-ACR fi studji tal-artrite psorijatika kkontrollati bil-plaċebo (perċentwali ta' pazjenti)

	Studju PsA I		**Studju PsA II**	
Rispons	**Plaċebo N=162**	**Adalimumab N=151**	**Plaċebo N=49**	**Adalimumab N=51**
ACR 20				
Ġimgħa 12	14%	58%***	16%	39%*
Ġimgħa 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Ġimgħa 12	4%	36%***	2%	25%***
Ġimgħa 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Ġimgħa 12	1%	20%***	0%	14%*
Ġimgħa 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p<0.001 għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo
* p<0.05 għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo
N/A mhux applikabbli

Ir-risponsi għall-ACR fi Studju PsA I kienu simili kemm flimkien mal-kura b'methotrexate, kif ukoll mingħajrha.
Fl-istudju ta' estensjoni open-label, ir-risponsi għall-ACR ġew mantenuti sa 136 ġimgħa.

Fl-istudji ta' l-artrite psorjatika, saret stima tat-tibdil radjografiku. Intħadu radjografi tal-idejn, tal-polz, u tas-saqajn fil-linja bażi u f'ġimgħa 24 matul il-perjodu double-blind meta l-pazjenti kienu qegħdin jingħataw adalimumab jew plaċebo, u f'ġimgħa 48 meta l-pazjenti kollha kienu qegħdin jingħataw adalimumab open-label. Ġie użat il-Punteġġ Totali Sharp immodifikat (mTSS), li nkluda l-ġogi tat-tarf ta' bejn il-falanġi (jiġifieri mhux identiku għat-TSS użat fil-każ ta' l-artrite rewmatika).

Il-kura b'adalimumab naqqset ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-ġogi periferali meta mqabbla mal-kura bil-plaċebo, kif imkejla mit-tibdil li kien hemm mil-linja bażi fil-punteġġ mTSS (medja ± SD) 0.8 ±2.5 fil-grupp tal-plaċebo (f'ġimgħa 24) meta mqabbel ma' 0.0 ±1.9; (p<0.001) fil-grupp ta' adalimumab (f'ġimgħa 48).

Fil-każ ta' individwi ttrattati b'adalimumab li ma wrew l-ebda progress radjografiku mil-linja bażi sa ġimgħa 48 (n=102), 84% baqgħu ma wrew l-ebda progress radjografiku sa 144 ġimgħa ta' kura. F'ġimgħa 24, pazjenti ttrattati b'adalimumab urew titjib fil-funzjoni fiżika li hu statistikament sinifikanti, kif ivvalutat mill-HAQ u mill-Istħarriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF-36) meta mqabbla ma' dawk ittrattati bil-plaċebo. It-titjib fil-funzjoni fiżika kompla matul l-estensjoni open-label sa ġimgħa 136.

Psorijasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti li jbatu minn psorjasi tal-plakka kronika (≥10% involviment tal- l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) u l-Indiċi tal-Parti Milquta mill-Psorijasi u s-Severità tagħha (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) ≥12 jew ≥10) li kienu kandidati għat-terapija sistemika jew għall-fototerapija fi studji double-blind fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali. 73% tal-pazjenti rreġistrati fl-istudji tal-Psorijasi I u II kienu diġa rċivew terapija sistemika jew fototerapija qabel. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti li jbatu minn psorjasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa bi psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess ħin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju każwali u double-blind (Studju tal-psorijasi III).

L-istudju tal-psorijasi I (REVEAL) evalwa 1212 pazjent fi tliet perijodi ta' kura. F'perjodu A, il-pazjenti rċivew il-plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali. Wara 16-il ġimgħa ta' terapija, dawk il-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' mill-inqas 75 (titjib fil-punteġġ tal-PASI ta' mill-inqas 75% relattiv għal-linja bażi), għaddew għall-perjodu B u bdew jirċievu 40 mg adalimumab open-label ġimgħa iva u ġimgħa le. Pazjenti li f'ġimgħa 33 żammew rispons tal-PASI ta' ≥75 u li oriġinarjament kienu ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu terapija attiva f'Perjodu A, reġgħu ġew magħżula b'mod każwali f'Perjodu Ċ biex jirċievu 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le jew plaċebo għal 19-il ġimgħa oħra. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-riżultat ta' l-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja bażi ta' l-Istima Ġenerali tat-Tabib (PGA) varjat minn "moderat" (53% tas-suġġetti li ġew inklużi) għal "sever" (41%) għal "sever ħafna" (6%).

L-istudju tal-psorijasi II (CHAMPION) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra dik ta' methotrexate u tal-plaċebo f'271 pazjent. Il-pazjenti rċevew il-plaċebo, doża inizjali ta' MTX 7.5 mg segwita b'żidiet fid-doži sa ġimgħa 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet tingħata ġimgħa wara li ngħatat id-doża inizjali) għal 16-il ġimgħa. M'hemm l-ebda dejta disponibbli li tqabbel adalimumab u MTX wara 16-il ġimgħa ta' terapija. Pazjenti li rċivew MTX li kellhom rispons tal-PASI ta' ≥50 f'ġimgħa 8 u/jew ġimgħa 12 ma rċivewx aktar żidiet fid-doži. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-riżultat ta' l-PASI kienet ta' 19.7 u l-linja bażi tar-riżultat PGA varjat minn "ħafif" (<1%) għal "moderat" (48%) għal "sever" (46%) għal "sever ħafna" (6%).

Il-pazjenti li ppartečipaw fl-istudji tal-psorjasi kollha ta' Fażi 2 u Fażi 3 kienu eliġibbli li jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni open-label, li matula ngħata adalimumab għal mill-inqas 108 gimgħat addizzjonali.

Fl-istudji tal-psorijasi I u II, il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li rnexxielhom jilħqu rispons tal-PASI ta' 75 mil-linja bażi f'ġimgħa 16 (ara tabelli 16 u 17).

Tabella 16: Studju tal-Ps I (REVEAL) – riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 16

	Plaċebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA: xejn/minimali	17 (4.3)	506 (62.2)[b]

[a] Il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu rispons ta' PASI 75 ġie kkalkulat bħala r-rata aġġustata fiċ-ċentru
[b] p<0.001, adalimumab *vs.* plaċebo

Tabella 17: Studju tal-Ps II (CHAMPION) riżultati tal-effikaċja f'Ġimgħa 16

	Plaċebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6)[a, b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7)[c, d]
PGA: Xejn/minimali	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1)[a, b]

[a] p<0.001 adalimumab *vs.* plaċebo
[b] p<0.001 adalimumab *vs.* methotrexate
[c] p<0.01 adalimumab *vs.* plaċebo
[d] p<0.05 adalimumab *vs.* methotrexate

Fl-Istudju tal-psorijasi I, 28% tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġgħu ġew magħżula b'mod każwali f'ġimgħa 33 meta mqabbla ma' 5% li komplew jirċievu adalimumab, p<0.001, esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (punteġġ tal-PASI wara ġimgħa 33 u f'ġimgħa 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons tal-PASI ta' <50 relattiv għal-linja bażi b'żieda minima ta' 6 punti fil-punteġġ tal-PASI relattiv għal ġimgħa 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad irreġistraw fil-prova ta' estensjoni open-label, 38% (25/66) u 55% (36/66) reġgħu laħqu rispons tal-PASI ta' 75 wara 12 u 24 ġimgħa ta' kura mill-ġdid, rispettivament.

Fl-Istudju tal-Psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons tal-PASI 75 f'ġimgħa 16 u ġimgħa 33 ingħataw terapija kontinwa b'adalimumab għal 52 ġimgħa, u komplew jingħataw adalimumab fil-prova ta' estensjoni open-label. Wara l-perjodu addizzjonali ta' 108 ġimgħat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgħa), f'dawn il-pazjenti r-rati tar-risponstal-PASI 75 u l-PGA xejn jew minimali kienu ta' 74.7% u 59.0%, rispettivament. Wara perjodu addizzjonali ta' 108 ġimgħat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgħa), f'analiżi li fiha l-pazjenti kollha li ma baqgħux jipparteċipaw fl-istudju minħabba li esperjenzaw avvenimenti avversi jew minħabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li żiedu d-doża, kienu meqjusa bħala pazjenti li ma rrispondewx għall-kura, ir-rati tar-rispons tal-PASI 75 u l-PGA xejn jew minimali kienu ta' 69.6% u 55.7%, rispettivament.

Fi studju ta' estensjoni open-label, total ta' 347 pazjent li kellhom rispons stabbli għall-kura pparteċipaw f'evalwazzjoni ta' x'jiġri meta titwaqqaf u terġa' tinbeda l-kura. Fil-perjodu li matulu twaqqfet il-kura, maż-żmien reġgħu tfaċċaw sintomi tal-Psorijasi, u l-perjodu medju ta' żmien li għadda sakemm reġgħu tfaċċaw is-sintomi (is-sintomi marru lura għal "moderat" jew agħar skont il-PGA) kien ta' bejn wieħed u ieħor 5 xhur. L-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti ma reġa' mar lura għal li kien matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura. Total ta' 76.5% (218/285) tal-pazjenti li daħlu fil-

perjodu li fih reġgħet inbdiet il-kura, kellhom rispons tal-PGA "xejn" jew "minimali" wara 16-il ġimgħa minn meta reġgħet inbdiet il-kura, irrispettivament minn jekk dawn il-pazjenti reġgħux esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura (69.1% [123/178] u 88.8% [95/107] għal dawk il-pazjenti li esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi u dawk li m'esperjenzawx tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi rispettivament, matul il-perjodu li fih twaqqfet il-kura). Matul il-perjodu li matulu reġgħet nbdiet il-kura gie osservat profil ta' sigurtà simili għal dak li ġie orsservat qabel ma twaqqfet il-kura.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi f'ġimgħa 16 meta mqabbel mal-plaċebo (studji I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fid-DLQI (Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità ta' Ħajja). Fi studju I, it-titjib fil-punteġġ ta' sommarju tal-komponent fiżiku u mentali tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbel mal-plaċebo.

Fi studju ta' estensjoni open-label, li sar għal pazjenti li żiedu d-doża minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 40 mg fil-ġimgħa minħabba rispons tal-PASI taħt il-50%, 26.4% (92/349) u 37.8% (132/349) tal-pazjenti laħqu rispons tal-PASI ta' 75 f'ġimgħa 12 u 24, rispettivament.

L-istudju tal-psorijasi III (REACH) ikkumpara l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra l-plaċebo f'72 pazjent bi psorjasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa u psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn. Pazjenti rċivew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali) jew plaċebo għal 16-il ġimgħa. F'ġimgħa 16, kien hemm proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti li rċevew adalimumab li laħqu PGA ta' 'xejn' jew 'kważi xejn' għal psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċivew il-plaċebo (30.6% kontra 4.3%, rispettivament [P=0.014]).

L-istudju tal-psorijasi IV ikkumpara l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra l-plaċebo f'217 pazjent adult bi psorjasi tad-dwiefer minn moderata sa severa. Il-pazjenti rċivew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (din tinbeda minn ġimgħa wara d-doża tal-bidu) jew plaċebo għal 26 ġimgħa segwit minn trattament ta' adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Valutazzjonijiet tal-psorjasi tad-dwiefer inkludew l-Indiċi Modifikata tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), il-Valutazzjoni Globali tat-Tabib tal-Psorijasi tad-Dwiefer (PGA-F, Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) (ara tabella 18). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti bi psorjasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involvement tal-ġilda (BSA≥10% (60% tal-pazjenti) u BSA<10% u ≥5% (40% tal-pazjenti)).

Tabella 18: Studju tal-Ps IV riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 16, 26 u 52

Punt aħħari	**Ġimgħa 16 Ikkontrollat bi Plaċebo**		**Ġimgħa 26 Ikkontrollat bi Plaċebo**		**Ġimgħa 52 Open-label**
	Plaċebo N=108	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=109**	**Plaċebo N=108**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=109**	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=80**
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0[a]	3.4	46.6[a]	65.0
PGA-F xejn/minimali u titjib ta' ≥2 gradi (%)	2.9	29.7[a]	6.9	48.9[a]	61.3
Bidla Perċentwali tat-Total tan-NAPSI tad-Dwiefer (%)	−7.8	−44.2[a]	−11.5	−56.2[a]	−72.2

[a] p <0.001, adalimumab *vs.* plaċebo

Pazjenti ttrattati b'adalimumab urew titjib statistikament sinifikanti f'ġimgħa 26, meta mqabbel mal-plaċebo fid-DLQI.

Hidradenitis suppurativa

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew evalwati fi studji double-blind u kkontrollati bi plaċebo li fihom l-indivdiwi ntgħażlu b'mod każwali, u fi studju ta' estensjoni open-label f'pazjenti adulti b'hidradenitis suppurativa (HS) moderata sa severa li kienu intolleranti, kellhom kontraindikazzjoni jew rispons inadegwat għal mill-inqas prova ta' 3 xhur ta' terapija antibijotika sistemika. Il-pazjenti f'HS-I u HS-II kellhom marda Hurley ta' Stadju II jew III ma' mill-inqas 3 axxessi jew noduli infjammatorji.

Studju HS-I (PIONEER I) evalwa 307 pazjenti b'2 perjodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċivew plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 160 mg f'ġimgħa 0, 80 mg f'ġimgħa 2, u 40 mg kull ġimgħa li tibda f'ġimgħa 4 sa ġimgħa 11. Użu ta' antibijotiċi fl-istess ħin ma kienx permess matul l- istudju. Wara 12-il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċivew adalimumab f'perjodu A reġgħu kienu mqassma b'mod każwali f'perjodu B għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo minn ġimgħa 12 sa ġimgħa 35). Pazjenti li kienu mqassma b'mod każwali għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jieħdu adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'perjodu B.

Studju HS-II (PIONEER II) evalwa 326 pazjent b'2 perjodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċivew plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 160 mg f'ġimgħa 0, 80 mg f'ġimgħa 2, u 40 mg kull ġimgħa li tibda f'ġimgħa 4 sa ġimgħa 11. 19.3% tal-pazjenti kellhom terapija kontinwa b'antibijotiċi mill-ħalq fil-linja bażi matul l-istudju. Wara 12-il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċivew adalimumab f'perjodu A reġgħu kienu mqassma b'mod każwali f'perjodu B għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo minn ġimgħa 12 sa ġimgħa 35). Pazjenti li kienu mqassma b'mod każwali għal plaċebo f'perjodu A kienu assenjati biex jirċievu plaċebo f'perjodu B.

Pazjenti li ppartecipaw fl-istudji HS-I u HS-II kienu eliġibbli biex jirreġistraw fi studju ta' estensjoni open-label li fih adalimumab 40 mg ingħata kull ġimgħa. L-esponiment medju fil-popolazzjoni kollha ta' adalimumab kien ta' 762 ġurnata. Matul it-3 studji kollha pazjenti użaw likwidu topiku antisettiku għall-ħasil kuljum.

Rispons Kliniku

Tnaqqis ta' leżjonijiet infjammatorji u prevenzjoni ta' aggravar ta' axxessi u tal-fistuli li jnixxu ġew evalwati bl-użu ta' Hidradenitis Suppurativa Rispons Kliniku (HiSCR; mill-inqas tnaqqis ta' 50% fl-axxess total u l-għadd tal-noduli infjammatorji bl-ebda żieda fl-għadd tal-axxess u l-ebda żieda fil-għadd relattiv tal-fistula li tkun qed tnixxi mal-linja bażi). Tnaqqis fl-uġigħ fil-ġilda relatat ma' HS kien evalwat bl-użu ta' Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika f'pazjenti li daħlu fl-istudju b'punteġġ inizjali fil-linja bażi ta' 3 jew aktar fuq skala ta' 11-il punt.

F'ġimgħa 12, proporzjon ogħla b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra l-plaċebo kisbu HiSCR. F'ġimgħa 12, proporzjon ogħla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fi Studju HS-II esperjenzaw tnaqqis klinikament rilevanti fl-uġigħ fil-ġilda relatat ma' HS (ara tabella 19). Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju li l-marda tmur għall-agħar matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament.

Tabella 19: Riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 12, studji tal-HS I u II

	Studju HS I		Studju HS II	
	Plaċebo	**Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa**	**Plaċebo**	**Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa**
Rispons kliniku ta' hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N=154 40 (26.0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)***
≥30% Tnaqqis fl-uġigħ tal-gilda[b]	N=109 27 (24.8%)	N=122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%)***

* *P*<0.05, ****P*<0.001, adalimumab kontra plaċebo

[a] Fost il-pazjenti kollha magħżula b'mod każwali.

[b] Fost il-pazjenti b'valutazzjoni tal-uġigħ tal-ġilda relatat mal-HS tal-linja bażi ≥3, ibbażata fuq skala tal-klassifikazzjoni numerika 0–10; 0 = l-ebda uġigħ tal-ġilda, 10 = uġigħ ħafna tal-ġilda daqs kemm tista' timmaġina.

Trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' aggravar ta' axxessi u fistuli li jnixxu. Madwar darbtejn tal-proporzjon ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo fl-ewwel 12-il ġimgħa ta' studji HS-I u HS-II, meta mqabbla ma' dawk fil-grupp adalimumab li kellhom aggravament ta' axxessi (23.0% vs 11.4%, rispettivament) u fistuli li jnixxu (30.0% vs 13.9%, rispettivament).

Titjib akbar f'ġimgħa 12 mil-linja bażi meta mqabbla mal-plaċebo kienu murija fil-kwalità ta' ħajja relatata mas-saħħa speċifka għall-ġilda, kif imkejjel bl-Indiċi tad-Dermatoloġija tal-Kwalità tal-Ħajja (DLQI; Studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjenti bi trattament mediku kif imkejjel mill-Kwestjonarju dwar is-Sodisfazzjoni bit-Trattament – medikazzjoni (TSQM; studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla mill-punteġġ ta' sommarju tal-komponent fiżiku tal-SF-36 (studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'ġimgħa 12, ir-rata ta' HiSCR f'ġimgħa 36 kienet ogħla f'pazjenti li komplew adalimumab kull ġimgħa milli f'pazjenti li l-frekwenza tad-dożaġġ tagħhom tnaqqset għal ġimgħa iva u ġimgħa le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara tabella 20).

Tabella 20: Proporzjon ta' pazjenti[a] li kisbu HiSCR[b] f'ġimgħat 24 u 36 wara assenjazzjoni tat-trattament mill-ġdid minn adalimumab kull ġimgħa f'ġimgħa 12

	Plaċebo (trattament irtirat) N=73	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=70**	**Adalimumab 40 mg kull ġimgħa N=70**
Ġimgħa 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Ġimgħa 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

[a] Pazjenti b'mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgħa wara 12-il ġimgħa ta' trattament.

[b] Pazjenti li laħqu l-kriterji speċifikati fil-protokoll għat-telf ta' rispons jew ebda titjib ġew mitluba jtemmu mill-istudji u ingħaddew bħala pazjenti li ma wrewx rispons.

Fost pazjenti li kellhom mill-inqas rispons parzjali f'ġimgħa 12, u li rċivew terapija kontinwa b'adalimumab kull ġimgħa, ir-rata ta' HiSCR f'ġimgħa 48 kienet 68.3% u f'ġimgħa 96 kienet 65.1%. Il-kura fit-tul b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa għal 96 ġimgħa ma identifikat l-ebda sejba ta' sigurtà ġdida.

Fost pazjenti li għalihom it-trattament b'adalimumab ġie irtirat f'ġimgħa 12 fi studji HS-I u HS-II, ir-rata ta' HiSCR f'12-il ġimgħa wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' adalimumab 40 mg kull ġimgħa marret lura għal livelli simili għal dik osservata qabel l-irtirar (56.0%).

Il-marda ta' Crohn

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew evalwati f'aktar minn 1,500 pazjent li jbatu mill-marda ta' Crohn attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda Crohn (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) ≥220 u ≤450) fi studji double-blind u kkontrollati bil-plaċebo li fihom l-indiviwdi ntgħażlu b'mod każwali. Dożi stabbli ta' aminosalicylates, kortikosterojdi, u/jew aġenti immunomodulatorji mittieħda fl-istess waqt, kienu permessi u 80% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il- prodotti mediċinali.

Il-bidu tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bhala CDAI <150) ġie evalwat f'żewġ studji, studju CD I (CLASSIC I) u studju CD II (GAIN). Fi Studju CD I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma b'mod każwali f'wieħed minn erba' gruppi ta' nies li kienu qegħdin jieħdu l-kura; plaċebo f'ġimgħat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, 80 mg f'ġimgħa 0 u 40 mg f'ġimgħa 2, u 40 mg f'ġimgħa 0 u 20 mg f'ġimgħa 2. Fi studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqgħu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma b'mod każwali biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, jew plaċebo f'ġimgħat 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew eskludi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

Il-fatt jekk ġiex mantenut it-titjib kliniku ġie evalwat fi studju CD III (CHARM). Fi Studju CD III, 854 pazjent irċevew 80 mg f'ġimgħa 0 u 40 mg f'ġimgħa 2, open label. F'ġimgħa 4, il-pazjenti ġew imqassma b'mod każwali biex jingħataw 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 40 mg kull ġimgħa, jew plaċebo għal tul ta' studju totali ta' 56 ġimgħa. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f'CDAI ≥70) f'ġimgħa 4 ġew isseparati minn mal-oħrajn u ġew analizzati separatament minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'ġimgħa 4. It-tnaqqis tal-kortikosterojd ftit ftit sakemm jitwaqqaf totalment kien permess wara ġimgħa 8.

Ir-rati ta' kemm kien hemm qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons fi studju CD I u studju CD II huma preżentati f'tabella 21.

Tabella 21: Bidu tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons (perċentwali ta' pazjenti)

	Studju CD I: pazjenti li qatt ma ħadu infliximab			**Studju CD II: pazjenti li kienu diġà ħadu infliximab qabel**	
	Plaċebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Plaċebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Ġimgħa 4					
Titjib kliniku	12%	24%	36%*	7%	21%*
Rispons kliniku (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Il-valuri-p kollha huma paraguni magħmula għal kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo
* p<0.001
** p<0.01

Rati simili ta' titjib ġew osservati għad-dożaġġ tal-bidu ta' 160/80 mg u 80/40 mg milħuqa sa ġimgħa 8 u fil-grupp tal-160/80 mg, l-avvenimenti avversi ġew innutati b'mod aktar frekwenti.

Fi studju CD III, f'ġimgħa 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analiżi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'ġimgħa 4, 48% kienu ġew esposti għal kura oħra ta' antagonisti tat-TNF fil-passat. Iż-żamma tar-rati tat-titjib u tar-rispons huma preżentati f'tabella 22.

Ir-riżultati tat-titjib kliniku baqgħu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponimenti għal antagonist ta' TNF li kien hemm fil-passat.

In-numru ta' każijiet relatati mal-mard li kienu jeħtieġu li jmorru l-isptar jew jiġu operati naqas b'mod statistikament sinifikanti meta adalimumab kien imqabbel mal-plaċebo f'ġimgħa 56.

Tabella 22: Il-manteniment tat-titjib kliniku u tar-rispons (perċentwali ta' pazjenti)

	Plaċebo	**40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le**	**40 mg adalimumab kull ġimgħa**
Ġimgħa 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Titjib kliniku	17%	40%*	47%*
Rispons kliniku (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pazjenti li kellhom titjib mingħajr sterojdi għal ≥90 ġurnata[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Ġimgħa 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Titjib kliniku	12%	36%*	41%*
Rispons kliniku (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pazjenti li kellhom titjib mingħajr sterojdi għal ≥90 ġurnata[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0.001 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo

** p<0.02 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-plaċebo

[a] Minn dawk li jirċievu l-kortikosterjdi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'ġimgħa 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw adalimumab biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa ġimgħa 12 meta mqabbla ma' 30% tal-pazjenti li rċivew il-plaċebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati jissuġġerixxu li xi wħud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa ġimgħa 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment kontinwa sa ġimgħa 12. Terapija li tkompliet wara ġimgħa 12 ma wasslitx għal numru ikbar b'mod sinifikanti ta' aktar risponsi (ara sezzjoni 4.2).

117/276 pazjent minn studju CD I u 272/777 pazjent minn CD II u III kienu segwiti għal mill-anqas 3 snin ta' terapija open-label ta' adalimumab. 88 u 189 pazjent, rispettivament, komplew bil-fejqan kliniku tagħhom. Ir-rispons kliniku (CR-100) kien mantenut f'102 u 233 pazjent, rispettivament.

Kwalità tal-ħajja

Fi studju CD I u studju CD II, f'ġimgħa 4, ġie milħuq punteġġ totali li wera titjib li hu statistikament sinifikanti fil-kwestjonarju għall-mard speċifiku dwar il-marda tal-infjammazzjoni tal-musrana (IBDQ, inflammatory bowel disease questionnaire), u dan f'pazjenti li ġew magħżula b'mod każwali u ngħataw adalimumab 80/40 mg u 160/80 mg meta mqabbel mal-plaċebo, u dan deher f'ġimgħat 26 u 56 fi studju CD III, kif ukoll fil-gruppi tat-trattament b'adalimumab meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo.

Kolite ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dożi multipli ta' adalimumab ġew ivvalutati f'pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa (Punteġġ Mayo 6 sa 12; b'sottopunteġġ 2 sa 3 bl-endoskopija) fi studji double-blind u kkontrollati bi plaċebo, li fihom l-individwi ntgħażlu b'mod każwali.

Fi studju UC-I, 390 pazjent li ma kinux ħadu antagonisti tat-TNF ġew imqassma b'mod każwali biex jew jirċievu l-plaċebo f'ġimgħat 0 u 2, jew 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwit minn 80 mg f'ġimgħa 2, jew 80 mg adalimumab f ġimgħa 0 segwit minn 40 mg f'ġimgħa 2. Wara ġimgħa 2, il-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' adalimumab irċivew 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. It-titjib kliniku (definit bħala Punteġġ Mayo ≤2 bl-ebda sottopunteġġ >1) ġie evalwat f'ġimgħa 8.

Fi studju UC-II, 248 pazjent irċivew 160 mg ta' adalimumab f'ġimgħa 0, 80 mg f'ġimgħa 2 u 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le minn hemm 'il quddiem, filwaqt li 246 pazjent irċivew plaċebo. Ir-riżultati kliniċi ġew evalwati fuq il-bidu tat-titjib kliniku f'ġimgħa 8 u jekk inżammx it-titjib kliniku f'ġimgħa 52.

Pazjenti li ngħataw 160/80 mg adalimumab kellhom titjib kliniku f'perċentwali akbar b'mod statistikament sinifikanti meta mqabbla ma' plaċebo f'ġimgħa 8 fi studju UC-I (18% *vs.* 9% rispettivament, p=0.031) u fi studju UC-II (17% *vs.* 9% rispettivament, p=0.019). Fi studju UC-II, minn dawk il-pazjenti ttrattati b'adalimumab u li kellhom titjib kliniku f'ġimgħa 8, 21/41 (51%) kellhom ukoll titjib kliniku f'ġimgħa 52.

Riżultati ġenerali li ħarġu mill-popolazzjoni tal-istudju UC-II huma preżentati f'tabella 23.

Tabella 23: Rispons, titjib kliniku u fejqan mukosali fi studju UC-II (perċentwali ta' pazjenti)

	Plaċebo	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le**
Ġimgħa 52	N=246	N=248
Rispons kliniku	18%	30%*
Titjib kliniku	9%	17%*
Fejqan mukosali	15%	25%*
Pazjenti li kellhom titjib mingħajr sterojdi għal ≥90 ġurnata[a]	6% (N=140)	13%* (N=150)
Ġimgħa 8 u 52		
Rispons sostnut	12%	24%**
Titjib kliniku sostnut	4%	8%*
Fejqan mukosali sostnut	11%	19%*

It-titjib kliniku huwa definit bħala punteġġ Mayo ≤2 bl-ebda sottopunteġġ >1;
Ir-rispons kliniku huwa tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ Mayo ≥3 punti u ≥30% flimkien ma' tnaqqis fis-sottopunteġġ tal-ħruġ tad-demm mir-rektum [RBS, rectal bleeding subscore] ≥1 jew RBS assolut ta' 0 jew 1;
* p<0.05 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab *vs.* plaċebo
** p<0.001 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab *vs.* plaċebo
[a] Minn dawk li jirċievu l-kortikosterjdi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li kellhom rispons f'ġimgħa 8, 47% kienu fi stat ta' rispons, 29% kienu fi stat ta' titjib kliniku, 41% kellhom fejqan mukosali, u 20% kienu fi stat ta' titjib mingħajr sterojdi għal ≥90 jum f'ġimgħa 52.

Bejn wieħed u ieħor 40% tal-pazjenti fi studju UC-II kellhom trattament qabel b' anti-TNF u li ma ħadimx. L-effikaċja ta' adalimumab f'dawk il-pazjenti kienet anqas min dik f'pazjenti li ma kienux ħadu anti-TNF qabel. Fost dawk il-pazjenti li fihom ma ħadimx trattament anti-TNF li sar qabel, it titjib f'ġimgħa 52 intlaħaq minn 3% bi plaċebo u minn 10% b'adalimumab.

Il-pazjenti minn studji UC-I u UC-II kellhom l-għażla li jkomplu fi studju ta' estensjoni open-label fuq żmien twil (UC-III). Wara 3 snin ta' terapija b'adalimumab, 75% (301/402) baqgħu fi stat ta' titjib kliniku skont il-punteġġ Mayo parzjali

Rati ta' dħul fl-isptar

Waqt it-52 ġimgħa ta' studji UC-I u UC-II, rati aktar baxxi ta' dħul fl-isptar minħabba kull kawża u dħul fl-isptar relatat mal-UC kienu osservati fil-grupp ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab meta kkumparati mal-grupp tal-plaċebo. Fil-grupp ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab in-numru ta' dħul fl-isptar minħabba kwalunkwe kawża kien 0.18 għal kull sena ta' pazjent *vs.* 0.26 għal kull sena ta' pazjent fil-grupp tal-plaċebo, u l-figuri li jikkorrispondu għal dħul fl-isptar relatat ma' UC kienu 0.12 għal kull sena ta' pazjent *vs.* 0.22 għal kull sena ta' pazjent.

Kwalità tal-ħajja

Fl-istudju UC-II, trattament b'adalimumab irriżulta f'titjib fil-punteġġ tal-Kwestjonarju tal-Marda tal-Infjammazzjoni tal-Musrana (IBDQ).

Uveite

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'pazjenti adulti b'intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva, esklużi pazjenti b'uveite anterjuri iżolata, f'żewġ studji każwali, double-masked, ikkontrollati bi plaċebo (UV I u II). Il-pazjenti rċivew plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. Kienu permessi dożi konkomitanti u stabbli ta' immunosoppressant wieħed mhux bijoloġiku.

Studju UV I evalwa 217-il pazjent b'uveite attiva minkejja t-trattament b'kortikosterojdi (prednisone orali f'doża ta' 10 sa 60 mg/jum). Il-pazjenti kollha rċivew doża standardizzata ta' ġimagħtejn ta' prednisone 60 mg/jum meta ddaħlu fl-istudju segwita minn skeda obbligatorja li d-doża tiġi mnaqqsa ftit ftit, bi twaqqif komplut tal-kortikosterojdi sa ġimgħa 15.

Studju UV II evalwa 226 pazjent b'uveite inattiva li teħtieġ trattament kroniku ta' kortikosterojdi (prednisone orali 10 sa 35 mg/jum) fil-linja bażi għall-kontroll tal-marda tagħhom. Il-pazjenti sussegwentement għaddew minn skeda obbligatorja li d-doża tiġi mnaqqsa ftit ftit, bi twaqqif komplut tal-kortikosterojdi sa ġimgħa 19.

L-iskop primarju tal-effikaċja fiż-żewġ studji kien 'żmien għall-falliment tat-trattament'. Falliment tat-trattament kien definit minn eżitu multi-komponent ibbażat fuq infjammazzjoni tal-chorioretinal u/jew infjammazzjoni tal-leżjonijiet vaskulari tar-retina, grad taċ-ċelluli tal-kompartiment anterjuri (AC), grad taċ-ċpar vitriju (VH) u l-aqwa akutezza kkoreġuta tal-vista (BCVA).

Pazjenti li temmew l-istudji UV I u UV II kienu eliġibli biex jinkitbu fi studju estiż għal żmien fit-tul mhux ikkontrollat b' tul oriġinarjament ippjanat ta' 78 ġimgħa. Pazjenti tħallew ikomplu il-kura tal-istudju wara t-78 ġimgħa sakemm kellhom aċċess għal adalimumab.

Rispons kliniku

Riżultati miż-żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw plaċebo (ara tabella 24). Iż-żewġ studji wrew effett kmieni u sostnut ta' adalimumab fuq ir-rata tal-falliment tat-trattament kontra l-plaċebo (ara figura 2).

Tabella 24: Żmien għall-falliment tat-trattament fi studji UV I and UV II

Analizi Trattament	N	Falliment N (%)	Żmien medjan sal-falliment (xhur)	HR[a]	CI 95% għall-HR[a]	Valur p[b]
Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 fi studju UV I						
Analiżi Primarja (ITT)						
Plaċebo	107	84 (78.5)	3.0	–	–	–
Adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	<0.001
Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 2 fi studju UV II						
Analiżi Primarja (ITT)						
Plaċebo	111	61 (55.0)	8.3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39, 0.84	0.004

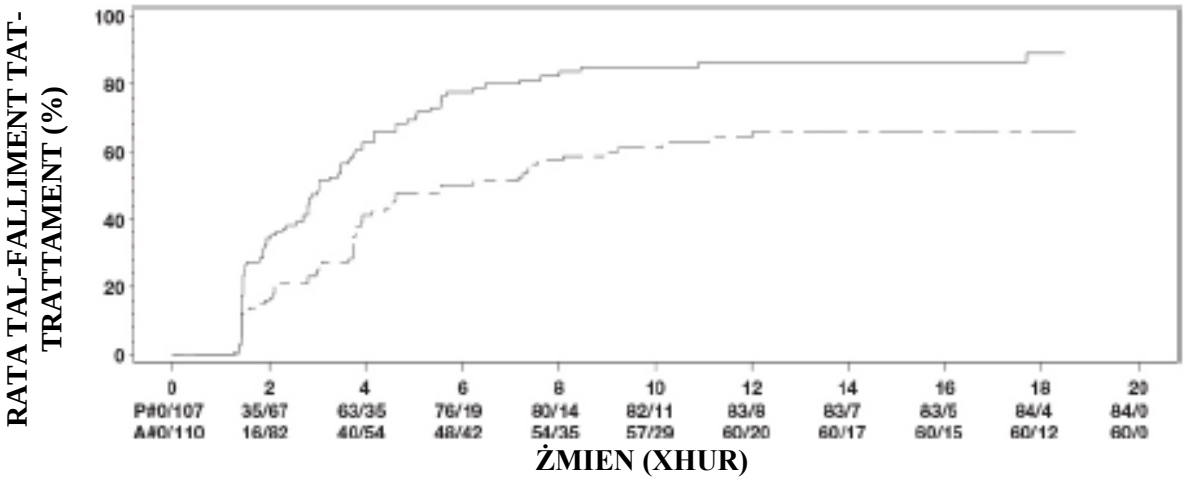
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 (Studju UV I), jew fi jew wara ġimgħa 2 (Studju UV II), ingħadd bħala avveniment. Dawk li waqfu minħabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċċensurati fiż-żmien li waqfu.

[a] a HR ta' adalimumab vs plaċebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.

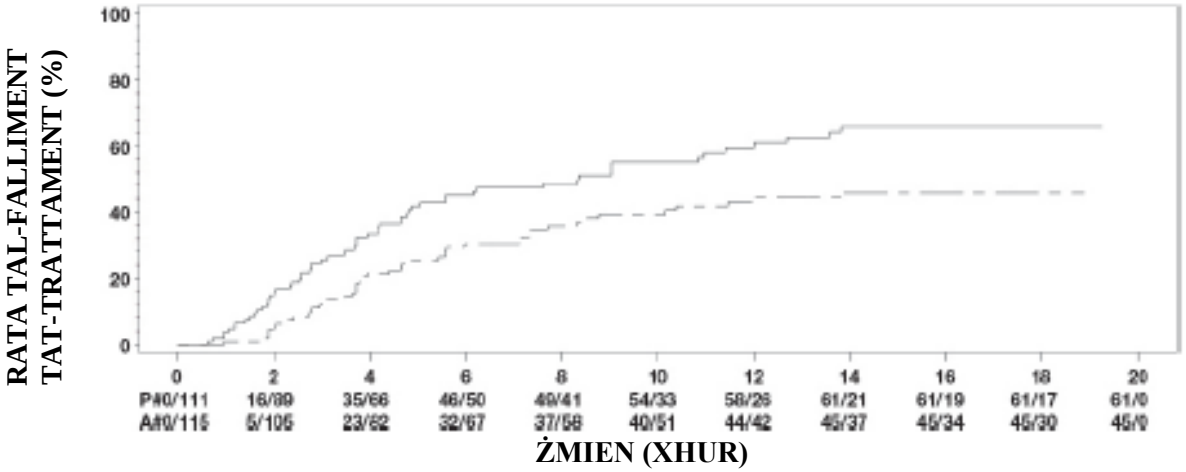
[b] valur *P* ta' 2 naħat minn test log rank.

[c] NE = ma jistax jiġi stmat. Anqas minn nofs l-individwi f'riskju kellhom avveniment.

Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 (studji UV I) jew ġimgħa 2 (studju UV II)



Studju UV I Trattament — Plaċebo --- Adalimumab



Studju UV II Trattament — Plaċebo --- Adalimumab

Nota: P# = Plaċebo (numru ta' avvenimenti/numru fir-riskju); A# = adalimumab (numru ta' avvenimenti/numru fir-riskju).

Fi studju UV I kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti favur adalimumab kontra plaċebo għal kull komponent tal-falliment tat-trattament. Fi studju UV II, kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti għal akutezza viżiva biss, iżda l-komponenti l-oħra kienu numerikament favur adalimumab.

Mill-424 suġġett inklużi fl-estensjoni mhux ikkontrollata fit-tul tal-istudji UV I u UV II, 60 individwu kienu meqjusa ineliġibbli (eż. minħabba devjazzjonijiet jew minħabba kumplikazzjonijiet sekondarji għal retinopatija dijabetika, minħabba kirurġija tal-katarretti jew *vitrectomy*) u kienu eskluži mill-analiżi primarja tal-effikaċja . Mit-364 pazjent li fadal, 269 pazjent evalwabbli (74%) laħqu 78 ġimgħa ta' trattament b'adalimumab *open-label*. Ibbażat fuq l-approwċ tad-dejta osservat, 216 (80.3%) kienu f'sekwenza (l-ebda leżjoni infjammatorja attiva, grad ta' ċellula AC ≤ 0.5+, VH grad ≤ 0.5+) b'doża ta' sterojdi konkomitanti ≤ 7.5 mg kuljum, u 178 (66.2%) kienu bla kwiesċenza ta' sterojdi. Il-BCVA ittjiebet jew inżammet (<5 ittri deterjorazzjoni) f'88.6% tal-għajnejn f'ġimgħa 78. Data lil hinn minn ġimgħa 78 kienu ġeneralment konsistenti ma' dawn ir-riżultati iżda in-numru ta' suġġetti miktuba naqas wara dan iż-żmien. B'kollox fost il-pazjenti li waqqfu l-istudju, 18% waqfu minħabba avvenimenti avversi, u 8% minħabba rispons insuffiċjenti għal trattament b'adalimumab.

Kwalità tal-ħajja

Eżiti rrappurtati mill-pazjenti rigward il-funzjonament relatat mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tas-

sottopunteġġi b'differenzi medji statistikament sinifikanti għal viżjoni ġenerali, uġigħ fl-għajn, viżjoni fil-qrib, is-saħħa mentali, u l-punteġġ totali fi studju UV I, u għall-viżjoni ġenerali u s-saħħa mentali fl-istudju UV II. Effetti relatati mal-viżjoni ma kinux numerikament favur adalimumab għall-viżjoni tal-kulur fi studju UV I u għall-viżjoni tal-kulur, il-vista periferali u l-viżjoni fil-qrib fi Studju UV II.

Immunoġeniċità

Antikorpi kontra adalimumab jistgħu jiżviluppaw matul il-kura b'adalimumab.
Il-formazzjoni ta' anti-korpi kontra adalimumab hija assoċjata ma' żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab. Ma jidher li hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-preżenza ta'anti-korpi kontra adalimumab u l-okkorrenza ta' effetti avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ (JIA)

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ (pJIA)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati f'zewġ studji (pJIA I u II) fi tfal b'artrite poliartikulari attiva jew artrite raffa idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, u li kellhom varjetà ta' bidu ta' JIA (l-aktar frekwenti fattur rewmatoloġiku negattiv jew poliartrite pożittiva u oligoartrite fit-tul).

pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati fi studju parallel multiċentriku u double-blind, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, ta' 171 tifel u tifla (li għandhom bejn 4 – 17-il sena) b'JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu open-label (OL-LI) il-pazjenti tqassmu f'żewġ gruppi, dawk ittrattati b'MTX (methotrexate) u dawk li ma kinux ittrattati b'MTX. Il-pazjenti li kienu fit-taqsima ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill-anqas gimgħatejn qabel l-amministrazzjoni tal-adalimumab ta' l-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta' NSAIDs u/jew prednisone (≤0.2 mg/kg/ġurnata jew massimu ta' 10 mg/ġurnata). Fil-fażi OL-LI kull pazjent irċieva 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa. It-tqassim tal-pazjenti mqassma skont l-età u dożi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL-LI huwa ppreżentat f'tabella 25.

Tabella 25: Tqassim tal-pazjenti skont l-età u d-doża ta' adalimumab li ngħataw waqt il-fażi OL-LI

Grupp ta' età	Numru ta' pazjenti fil-linja bażi n (%)	Doża minima, medja u massima
4 sa 7 snin	31 (18.1)	10, 20 u 25 mg
8 sa 12-il sena	71 (41.5)	20, 25 u 40 mg
13 sa 17-il sena	69 (40.4)	25, 40 u 40 mg

Il-pazjenti li wrew rispons pedjatriku ACR 30 f'ġimgħa 16 kienu eliġibbli biex jintgħażlu b'mod każwali fil-fazi double-blind (DB) u rċivew jew adalimumab 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 32 ġimgħa oħra jew sakemm il-marda marret għall-agħar. Il-kriterji li jiddefinixxu li l-marda tmur għall-agħar huma li tmur lura b'≥30% mil-linja bażi f' ≥3 minn 6 kriterji prinċipali ta' ACR pedjatriċi ≥2 ġogi attivi, u titjib ta' > 30% f'mhux aktar minn 1 minn 6 kriterji. Wara 32 ġimgħa jew meta il-marda tmur għall-agħar, il-pazjenti kienu eliġibbli sabiex jidħlu fil-fażi estensiva open label.

Tabella 26: Risponsi Ped ACR 30 fl-istudju tal-JIA

Taqsima	**MTX**		**Mingħajr MTX**	
Fażi				
OL-LI 16-il ġimgħa				
Rispons Ped ACR 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Riżultati tal-effikaċja				
Double-Blind 32 ġimgħa	Adalimumab/MTX (N=38)	Plaċebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Plaċebo (N=28)
Il-marda tmur għall-agħar fl-aħħar ta' 32 ġimgħa[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
Żmien medju biex il-marda tmur għall-agħar	>32 ġimgħa	20 ġimgħa	>32 ġimgħa	14 ġimgħa

[a] Risponsi Ped ACR 30/50/70 f'ġimgħa 48 kienu sinifikament akbar minn dawk ta' pazjenti ttrattati bil-plaċebo
[b] p=0.015
[c] p=0.031

Fost dawk li rrispondew f'ġimgħa 16 (n=144), ir-risponsi Pedjatriċi ACR 30/50/70/90 inżammu sa sitt snin fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il suġġett, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja bażi ta' l-età ta' bejn l-4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja bażi ta' l-età ta' bejn it-13 u 17-il sena kienu ttrattati għal sitt snin jew aktar.

Ir-rispons kien ġeneralment aħjar u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu ttrattati b'adalimumab flimkien ma' MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta tikkunsidra dawn ir-riżultati, adalimumab hu rrakkomandat għall-użu flimkien ma' MTX, u għall-użu waħdu f'pazjenti li ma jistgħux jieħdu MTX (ara sezzjoni 4.2).

pJIA II

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju multiċentriku u open-label fi 32 tfal (2 – <4 snin jew li għandhom minn 4 snin 'il fuq u li jiżnu <15 kg) li għandhom artrite poliartikulari JIA moderata jew severa. Il-pazjenti rċevew 24 mg/m² tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA, body surface area) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le bħala doża waħda mogħtija permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda għal tal-anqas 24 ġimgħa. Matul dan l-istudju ħafna mill-pazjenti użaw MTX fl-istess ħin, b'inqas rapporti li użaw kortikosterojdi jew mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

F'ġimgħa 12 u ġimgħa 24, ir-rispons Ped ACR 30 kien ta' 93.5% u 90.0% rispettivament meta ntuża l-approċċ tad-dejta osservata. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'Ped ACR 50/70/90 f'ġimgħa 12 u ġimgħa 24 kienu ta' 90.3%/61.3%/38.7% u 83.3%/73.3%/36.7%, rispettivament. Fost dawk li rrispondew (ACR Pedjatriku 30) f'ġimgħa 24 (n=27 minn 30 pazjent), ir-risponsi Pedjatriċi ACR 30 inżammu sa 60 ġimgħa fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul dan il-perjodu. B'kollox 20 pazjent ġie trattat għal 60 ġimgħa jew aktar.

Artrite relatata mal-entesite

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju multiċentriku u double-blind, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, ta' 46 pazjent pedjatriku (6 sa 17-il sena) b'artrite moderata relatata mal-entesite. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu jew 24 mg/m² tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal

12-il ġimgħa. Il-perjodu double-blind huwa segwit minn perjodu open-label (OL) fejn il-pazjenti rċevew 24 mg/m² BSA ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija taħt il-ġilda sa 192 ġimgħa oħra. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mil-linja bażi sa ġimgħa 12 fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite (nefħa mhux minħabba sfigurazzjoni jew ġogi li m'għadhomx jiċċaqalqu flimkien ma' wġigħ u/jew sensittività), li kien milħuq bi tnaqqis fil-perċentwali medja ta' −62.6% (bidla perċentwali medja −88.9%) f'pazjenti fil-grupp ta' adalimumab meta kkumparat ma' −11.6% (bidla perċentwali medja −50.0%) f'pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. Titjib fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite kien mantenut waqt il-perjodu OL sa ġimgħa 156 għal 26 minn 31 (84%) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqa' fl-istudju. Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew titjib kliniku fil-punti tat-tmiem sekondarji bħal numru ta' siti ta' entesite, għadd ta' ġogi sensittivi (TJC, tender joint count), għadd ta' ġogi minfuħa (SJC, swollen joint count), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

L-effikaċja ta' adalimumab kienet evalwata fi studju każwali, double-blind, ikkontrollat ta' 114-il pazjent pedjatriku minn 4 snin 'il fuq bi psorjasi tal-plakka kronika severa (kif definit minn involviment ta' PGA ≥4 jew >20% BSA jew >10% involviment tal-BSA b'leżjonijiet ħoxnin ħafna jew PASI ≥20 jew ≥10 b'involviment klinikament rilevanti tal-wiċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn) li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u ħeljoterapija jew fototerapija.

Il-pazjenti rċivew adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le (sa 40 mg), 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le (sa 20 mg), jew methotrexate 0.1 – 0.4 mg/kg kull ġimgħa (sa 25 mg). F'ġimgħa 16, aktar pazjenti magħżula b'mod każwali li ngħataw adalimumab 0.8 mg/kg kellhom risponsi pożittivi tal-effikaċja (eż, PASI 75) milli dawk magħżula b'mod każwali għal 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le jew MTX.

Tabella 27: Riżultati tal-effikaċja tal-psorijasi tal-plakka pedjatrika f'ġimgħa 16

	MTX[a] N=37	**Adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le N=38**
PASI 75b	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Xejn/minimali[c]	15 (40.5%)	23 (60.5%)

[a] MTX = methotrexate
[b] P=0.027, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX
[c] P=0.083, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX

Pazjenti li kisbu PASI 75 u PGA xejn jew minimali kienu rtirati mit-trattament għal massimu ta' 36 ġimgħa u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA ta' mill-inqas 2 gradi). Imbagħad il-pazjenti kienu mogħtija mill-ġdid it-trattament ta' adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa oħra u r-rati ta' rispons li kienu osservati matul it-trattament kienu simili għall-perjodu preċedenti ta' double-blind: PASI 75 rispons ta' 78.9% (15 minn 19-il individwu) u PGA xejn jew minimali ta' 52.6% (10 minn 19-il individwu).

Fil-perjodu open-label tal-istudju, ir-risponsi ta' PASI 75 u PGA xejn jew minimali nżammu għal 52 ġimgħa oħra bl-ebda sejbiet ġodda għas-sigurtà.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti

M'hemm l-ebda provi kliniċi b'adalimumab f'pazjenti adolexxenti bi HS. Effikaċja tal-adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolexxenti bi HS hija mbassra bbażata fuq l-effikaċja u r-relazzjoni ta' espożizzjoni u rispons murija f'pazjenti adulti bi HS u l-probabbiltà li l-kors tal-marda, patofiżjoloġija, u l-effetti tal- adalimumab huma sostanzjalment simili għal dawk tal-adulti fl-istess livelli ta' espożizzjoni. Sigurtà tad-doża rrakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolexxenti bi HS hija

bbażata fuq cross-indication tal-profil tas-sigurtà tal-adalimumab kemm f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi b'doži simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multiċentrika, każwali, u double-blind imfassla biex tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà fil-bidu tal-kura u waqt il-manteniment tal-kura b'doži li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (<40 kg or ≥40 kg). Din il-prova saret f'192 individwu pedjatriku li għandhom bejn 6 u 17-il sena (inklużi), bil-marda ta' Crohn (CD) moderata sa severa definita bħala punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda Crohn (Crohn's disease) fit-Tfal (PCDAI, Paediatric Crohn's Disease Activity Index) >30. F'dawn is-suġġetti, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluż kortikosterojde u/jew immunomodulatur) għal CD. Is-suġġetti setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kienux jittolleraw infliximab.

L-individwi kollha ngħataw terapija tal-bidu open-label b'doża bbażata fuq il-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom: 160 mg f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2 għal individwi ≥40 kg, u 80 mg u 40 mg, rispettivament, għal individwi <40 kg.

F'ġimgħa 4, l-individwi kienu magħżula b'mod każwali 1:1 fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom ta' dak iż-żmien għal reġim tad-dożaġġ ta' manteniment b'Doża Baxxa jew b'Doża Standard kif indikat f'tabella 28.

Tabella 28: Reġim ta' Manteniment

Piż tal-Pazjent	Doża baxxa	Doża standard
<40 kg	10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥40 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

Riżultati tal-Effikaċja

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kien il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku f'ġimgħa 26, definit bħala punteġġ tal-PCDAI ≤10.

Ir-rati tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons kliniku (definit bħala tnaqqis fil-punteġġ tal-PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mil-linja bażi) huma ppreżentati f'tabella 29. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosterojdi jew immunomodulaturi huma preżentati f'tabella 30.

Tabella 29: Studju ta' CD fit-tfal qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons kliniku tal-PCDAI

	Doża standard 40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=93	Doża baxxa 20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N=95	Valur p*
Ġimgħa 26			
Titjib kliniku	38.7%	28.4%	0.075
Rispons kliniku	59.1%	48.4%	0.073
Ġimgħa 52			
Titjib kliniku	33.3%	23.2%	0.100
Rispons kliniku	41.9%	28.4%	0.038

* valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa

Tabella 30: Studju ta' CD fit-tfal - twaqqif tal-kortikosterojdi jew immunomodulaturi u fejqan tal-fistla

	Doża standard 40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Doża baxxa 20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Valur p[1]
Twaqqif tal-kortikosterojdi	**N=33**	**N=38**	
Ġimgħa 26	84.8%	65.8%	0.066
Ġimgħa 52	69.7%	60.5%	0.420
Twaqqif tal-immunomodulaturi[2]	**N=60**	**N=57**	
Ġimgħa 52	30.0%	29.8%	0.983
Fejqan tal-fistla[3]	**N=15**	**N=21**	
Ġimgħa 26	46.7%	38.1%	0.608
Ġimgħa 52	40.0%	23.8%	0.303

[1] valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa
[2] Terapjia bl-immunosuppressanti setgħet tkun imwaqqfa biss f'ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu laħaq il-kriterji tar-rispons kliniku
[3] definita bħala l-għeluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekuttivi wara l-linja bażi

Żidiet statistikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi sa ġimgħa 26 u 52 fl-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem u l-veloċità tat-tul kienu osservati fiż-żewġ gruppi tat-trattament.

Titjib statistikament u klinikament sinifikanti mil-linja bażi kien ukoll osservat fiż-żewġ gruppi tat-trattament għal parametri tal-kwalità tal-ħajja (inkluż IMPACT III).

Mitt pazjent (n=100) mill-Istudju Pedjatriku CD komplew fi studju ta' estensjoni fit-tul u open-label. Wara 5 snin ta' terapija b'adalimumab, 74.0% (37/50) tal-50 pazjent li fadal fl-istudju kompla jkun fil remissjoni klinika, u 92.0% (46/50) tal-pazjenti komplew ikollhom rispons kliniku għal kull PCDAI.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew evalwati fi prova multiċentrika, randomized, double-blind f'93 pazjent pedjatriku ta' 5 sa 17-il sena b'kolite ulċerattiva minn moderata sa severa (punteġġ Mayo ta' 6 sa 12 b'sottopunteġġ ta' 2 sa 3 punti bl-endoskopju, ikkonfermat b'endoskopju li jinqara ċentralment) li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija konvenzjonali. Bejn wieħed u ieħor 16% tal-pazjenti fl-istudju kellhom trattament qabel kontra t-TNF li ma ħadimx. Il-pazjenti li rċivew kortikosterojdi fir-reġistrazzjoni tħallew inaqqsu ftit ftit it-terapija tagħhom bil-kortikosterojdi wara ġimgħa 4.

Fil-perjodu ta' induzzjoni tal-istudju, 77 pazjent intgħażlu b'mod każwali 3:2 biex jirċievu trattament double-blind b'adalimumab b'doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2; jew doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0, plaċebo f'ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2. Iż-żewġ gruppi rċivew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'ġimgħa 4 u ġimgħa 6. Wara emenda fid-disinn tal-istudju, is-16-il pazjent li kien fadal li rreġistraw fil-perjodu ta' induzzjoni rċivew trattament open-label b'adalimumab bid-doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2.

F'ġimgħa 8, 62 pazjent li wrew rispons kliniku skont il-Punteġġ Mayo Parzjali (PMS; iddefinit bħala tnaqqis fil-PMS ta' ≥ 2 punti u ta' ≥ 30% mil-Linja bażi) ntgħażlu b'mod każwali f'numri ndaqs biex jirċievu trattament ta' manteniment double-blind b'adalimumab b'doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa (ew, *every week*), jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (eow, *every other week*). Qabel emenda fid-disinn tal-istudju, 12-il pazjent

addizzjonali li wrew rispons kliniku skont il-PMS intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu plaċebo iżda ma ġewx inklużi fl-analiżi ta' konferma tal-effikaċja.

Aggravar tal-marda kien iddefinit bħala żieda fil-PMS ta' mill-inqas 3 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 0 sa 2 f'ġimgħa 8), mill-inqas 2 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 3 sa 4 f'ġimgħa 8), jew mill-inqas punt wieħed (għal pazjenti b'PMS ta' 5 sa 6 f'ġimgħa 8).

Il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għal aggravar tal-marda f'ġimgħa 12 jew warajha ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu doża ta' induzzjoni mill-ġdid ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) jew doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) u komplew jirċievu l-kors tad-doża ta' manteniment rispettiv tagħhom wara.

Riżultati tal-effikaċja

Il-punti aħħarin koprimarji tal-istudju kienu remissjoni klinika skont il-PMS (iddefinita bħala PMS ≤ 2 u l-ebda sottopunteġġ individwali > 1) f'ġimgħa 8, u remissjoni klinika skont l-FMS (il-Punteġġ Mayo Sħiħ) (definita bħala Punteġġ Mayo ta' ≤ 2 u l-ebda sottopunteġġ individwali > 1) f'ġimgħa 52 f'pazjenti li kisbu rispons kliniku skont il-PMS f'ġimgħa 8.

Ir-rati ta' remissjoni klinika skont il-PMS f'ġimgħa 8 għal pazjenti f'kull wieħed mill-gruppi ta' induzzjoni ta' adalimumab double-blind huma ppreżentati f'tabella 31.

Tabella 31: Remissjoni klinika skont il-PMS wara 8 ġimgħat

	Adalimumab[a] massimu ta' 160 mg f'ġimgħa 0 / Plaċebo f'ġimgħa 1 N=30	**Adalimumab[b, c] massimu ta' 160 mg f'ġimgħa 0 u f'ġimgħa 1** N=47
Remissjoni klinka	13/30 (43.3%)	28/47 (59.6%)

[a] Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0, plaċebo f'ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2

[b] Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2

[c] Mhux inkluża d-doża ta' induzzjoni open-label ta' adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2

Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċivew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'ġimgħa 4 u ġimgħa 6

Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'ġimgħa 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punt aħħari

F'Ġimgħa 52, ir-remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'ġimgħa 8, ir-rispons kliniku skont l-FMS (iddefinit bħala tnaqqis fil-Punteġġ Mayo ta' ≥ 3 punti u ta' ≥ 30% mil-Linja bażi) f'dawk li kellhom rispons f'ġimgħa 8, il-fejqan tal-mukoża skont l-FMS (iddefinit bħala subpunteġġ Mayo bl-endoskopju ≤ 1) f'dawk li kellhom rispons f'ġimgħa 8, remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li rkadew f'ġimgħa 8, u l-proporzjon ta' individwi f'remissjoni mingħajr kortikosterojdi skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'ġimgħa 8 kienu evalwati f'pazjenti li rċivew adalimumab b'doži ta' manteniment massimi double-blind ta' 40 mg eow (0.6 mg/kg) u ta' 40 mg ew (0.6 mg/kg) (tabella 32).

Tabella 32: Riżultati tal-effikaċja f' Ġimgħa 52

	Adalimumab[a] massimu ta' 40 mg eow N=31	**Adalimumab[b] massimu ta' 40 mg ew** N=31

Remissjoni klinika f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	9/31 (29.0%)	14/31 (45.2%)
Rispons kliniku f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	19/31 (61.3%)	21/31 (67.7%)
Fejqan tal-mukoża f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	12/31 (38.7%)	16/31 (51.6%)
Remissjoni klinika f'dawk li rkadew skont il-PMS f'ġimgħa 8	9/21 (42.9%)	10/22 (45.5%)
Remissjoni mingħajr kortikosterojdi f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8[c]	4/13 (30.8%)	5/16 (31.3%)
[a] Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le [b] Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa [c] F'pazjenti li rċivew kortikosterojdi fl-istess ħin fil-linja bażi Nota: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'ġimgħa 52 jew li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu trattament ta' induzzjoni mill-ġdid jew ta' manteniment kienu kkunsidrati bħala li ma kellhomx rispons għall-punti aħħarin ta' ġimgħa 52		

Il-punti aħħarin esploratorji addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu r-rispons kliniku skont l-Indiċi tal-Attività tal-Kolite Ulċerattiva Pedjatrika (PUCAI, *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (definit bħala tnaqqis fil-PUCAI ta' ≥ 20 punt mil-Linja bażi) u remissjoni klinika skont il-PUCAI (definit bħala PUCAI ta' < 10) f'ġimgħa 8 u ġimgħa 52 (tabella 33).

Tabella 33: Riżultati tal-punti aħħarin esploratorji skont il-PUCAI

	Ġimgħa 8	
	Adalimumab[a] massimu ta' 160 mg f'ġimgħa 0 / plaċebo f'ġimgħa 1 N=30	**Adalimumab[b,c] massimu ta' 160 mg f'ġimgħa 0 u f'ġimgħa 1** N=47
Remissjoni klinika skont il-PUCAI	10/30 (33.3%)	22/47 (46.8%)
Rispons kliniku skont il-PUCAI	15/30 (50.0%)	32/47 (68.1%)
	Ġimgħa 52	
	Adalimumab[d] massimu ta' 40 mg eow N=31	**Adalimumab[e] massimu ta' 40 mg ew** N=31
Remissjoni klinika skont il-PUCAI f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	14/31 (45.2%)	18/31 (58.1%)
Rispons kliniku skont il-PUCAI f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'ġimgħa 8	18/31 (58.1%)	16/31 (51.6%)

[a] Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0, plaċebo f'ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2
[b] Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2
[c] Mhux inkluża d-doża ta' Induzzjoni open-label ta' adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'ġimgħa 0 u ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'ġimgħa 2
[d] Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le
[e] Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa
Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċivew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'ġimgħa 4 u ġimgħa 6
Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'ġimgħa 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punti aħħarin
Nota 3: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'ġimgħa 52 jew li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu trattament ta' induzzjoni mill-ġdid jew ta' manteniment kienu kkunsidrati bħala li ma kellhomx rispons għall-punti aħħarin ta' ġimgħa 52

Mill-pazjenti ttrattati b'adalimumab li rċivew trattament ta' induzzjoni mill-ġdid matul il-perjodu ta' manteniment, 2/6 (33%) kisbu rispons kliniku skont l-FMS f'ġimgħa 52.

Kwalità tal-ħajja

Ġie osservat titjib klinikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punteġġi ta' IMPACT III u tal-Indeboliment fil-Produttività fix-Xogħol u fl-Attivitajiet (WPAI, *Work Productivity and Activity Impairment*) skont min jieħu ħsieb il-pazjent għall-gruppi ttrattati b'adalimumab.

Ġew osservati żidiet klinikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi fil-veloċità tat-tul għall-gruppi ttrattati b'adalimumab, u ġew osservati żidiet klinikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi fl-indiċi tal-massa tal-ġisem għal individwi fuq id-doża ta' manteniment l-għolja ta' massimu ta' 40 mg (0.6 mg/kg) ew.

Uveite pedjatrika

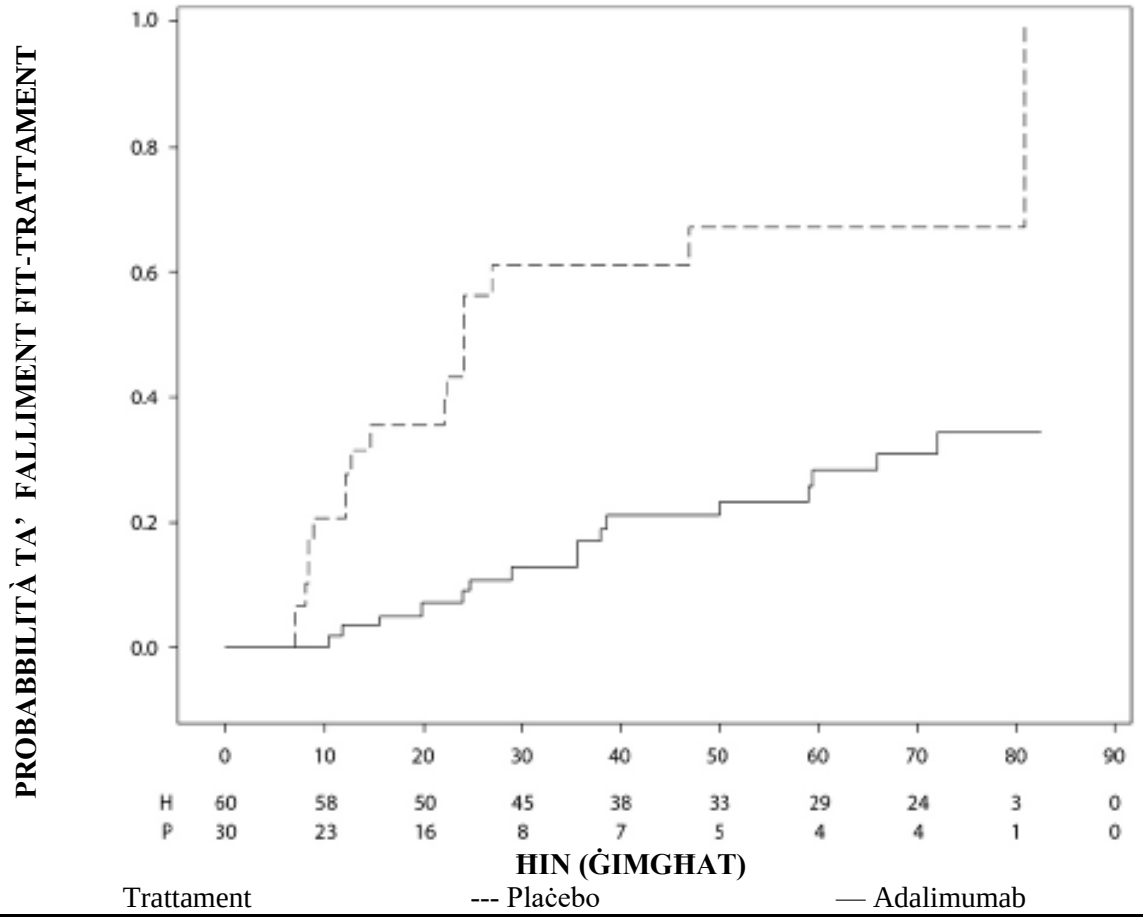
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali u double-masked b'90 pazjent pedjatriku minn 2 sa <18-il sena b'uveite anterjuri mhux infettiva assoċjata ma' JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il ġimgħa bi trattament ta' methotrexate. Il-pazjenti rċivew plaċebo jew 20 mg adalimumab (jekk <30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥30 kg) ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta' methotrexate.

Il-punt tat-tmiem primarju kien 'iż-żmien għall-falliment tat-trattament'. Il-kriterji li jiddeterminaw il-falliment tat-trattament kienu infjammazzjoni okulari li aggravaw jew sostnew nuqqas ta' titjib, titjib parzjali bl-iżvilupp ta' ko-morbiditajiet okulari sostnuti jew deterjorament ta' ko-morbidità okulari, użu mhux permess ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u sospensjoni tal-kura b'perjodu ta' estenzjoni ta' żmien.

Rispons kliniku

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti l-ħin għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-plaċebo (Ara Figura 2, P<0.0001 mit-test ta' log rank). Il-ħin medjan għall-falliment ta' trattament kien ta' 24.1 ġimgħa għal individwi ttrattati bi plaċebo, filwaqt li l-ħin medjan għall-falliment fit-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi ttrattati b'adalimumab għax inqas minn nofshom kellhom falliment fit-trattament. Adalimumab naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' falliment tat-trattament b'75% meta mqabbel mal-plaċebo, kif inhu muri mill-proporzjon ta' periklu (HR = 0.25 [95% CI: 0.12, 0.49]).

Figura 3: Kurvi ta' Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment tat-trattament fl-istudju pedjatriku tal-uveite



Nota: P = Plaċebo (Numru f'Riskju); H = adalimumab (Numru f'Riskju)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

Wara t-teħid taħt il-gilda ta' doża waħda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kien bil-mod, bl-ogħla punt ta' konċentrazzjoni fis-serum jintlaħaq madwar 5 ijiem wara li jittieħed. Il-biodisponibiltà medja assoluta ta' adalimumab stimata minn tliet studji wara t-teħid ta' doża waħda ta' 40 mg taħt il-ġilda kienet ta' 64%. Wara dożi waħdenin meħuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjoni kienet proporzjonali għad-doża. Wara dożi ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tneħħija mill-ġisem varjat minn 11 sa 15 mL/siegħa, il-volum ta' distribuzzjoni (Vss) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-fażi terminali kienet ta' bejn wieħed u ieħor gimagħtejn. Il-konċentrazzjoni ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' ħafna pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika varjaw minn 31 – 96% minn dawk fis-serum.

Wara t-teħid ta' adalimumab 40 mg taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika (RA), il-medja tal-konċentrazzjoni fil-livell minimu fl-istat fiss kienet ta' madwar 5 µg/ml (mingħajr it-teħid konkomitanti ta' methotrexate) u minn 8 sa 9 µg/ml (bit-teħid konkomitanti ta' methotrexate), rispettivament. Il-livelli minimali fissi fis-serum ta' adalimumab żdiedu bejn wieħed u ieħor proporzjonalment mad-doża wara t-teħid ta' 20, 40 u 80 mg dożaġġ ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le u kull ġimgħa.

Wara t-teħid ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ (JIA) li kellhom 4 sa 17-il sena, il-livell minimu medju fl-istat fiss ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla minn ġimgħa 20 sa 48) kien 5.6

±5.6 µg/ml (102% CV) meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 10.9 ±5.2 µg/ml (47.7% CV) meta adalimumab kien użat flimkien ma' methotrexate.

F'pazjenti b'JIA poliartikulari li kellhom bejn 2 sa <4 snin jew li għandhom min 4 snin il-fuq u li jiżnu <15 kg, dożati b'adalimumab 24 mg/m² trough steady-state medju ta' koncetrazzjoni ta' adalimumab fis-serum kien 6.0 ±6.1 µg/ml (101% CV) meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 7.9 ±5.6 µg/ml (71.2% CV) flimkien ma methotrexate.

Wara l-għoti ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, il-livell minimu medju fl-istat fiss ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla f'ġimgħa 24) kien 8.8 ±6.6 µg/ml meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 11.8 ±4.3 µg/ml meta adalimumab kien użat flimkien ma' methotrexate

Wara l-għoti ta' 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti adulti bi spondyloarthritis axjali mhux radjografika, il-medja (± SD) tal-konċentrazzjoni fil-livell minimu fl-istat fiss f'ġimgħa 68 kienet ta' 8.0 ±4.6 g/ml.

F'pazjenti adulti li jbatu mill-psorjasi, il-medja tal-konċentrazzjoni fil-livell minimu fl-istat fiss kienet ta' 5 µg/ml meta kienet qiegħda tingħata kura b'adalimumab 40 mg mogħti waħdu ġimgħa iva u ġimgħa le.

Wara l-amministrazzjoni ta' 0.8 mg/kg (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika, il-medja ± SD ta' koncetrazzjoni minimali medja fissa ta' adalimumab kienet ta' madwar 7.4 ±5.8 µg/ml (79% CV).

F'pazjenti adulti b'hidradenitis suppurativa, doża ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg f'ġimgħa 2 kisbet konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 7 sa 8 µg/ml f'ġimgħa 2 u ġimgħa 4. Il-medja tal-konċentrazzjoni fil-livell minimu fl-istat fiss f'ġimgħa 12 sa ġimgħa 36 kienet madwar 8 sa 10 µg/ml matul it-trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa.

Espożizzjoni ta' adalimumab f'pazjenti adolexxenti bi HS kienet prevista li jużaw mudellar u simulazzjoni farmakokinetiku tal-popolazzjoni bbażata fuq cross-indication farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi oħra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika ġovanili, marda ta' Crohn pedjatrika u l-artrite relatata mal-entesite). Id-doża rrakkomandata fl-adolexxenti bi HS hi ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Minħabba esposizzjoni għal adalimumab tista' tiġi affettwata mid-daqs tal-ġisem, adolexxenti b'piż tal-ġisem ogħla u rispons inadegwat jistgħu jibbenefikaw milli jirċievu d-doża rakkomandata għall-adulti ta' 40 mg kull ġimgħa.

F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), id-doża kbira tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 5.5 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. Doża kbira tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 12 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease) li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimi medji fl-istat fiss ta' madwar 7 µg/ml.

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom CD moderata sa severa, id-doża tal-bidu ta' adalimumab open-label kienet 160/80 mg jew 80/40 mg f'ġimgħa 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddeppendi fuq punt ta' limitu tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 jew għall-grupp ta' trattament ta' manteniment tad-Doża Standard (40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) jew għall-grupp tad-Doża Baxxa (20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) abbażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. Il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum milħuqa f'ġimgħa 4 kienet 15.7 ±6.6 µg/ml f'pazjenti ≥40 kg (160/80 mg) u 10.6 ±6.1 µg/ml f'pazjenti <40 kg (80/40 mg).

Għal pazjenti li baqgħu jieħdu l-kura każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab f'ġimgħa 52 kienet 9.5 ±5.6 µg/ml għall-grupp li kien qed jingħata d-doża standard u 3.5 ±2.2 µg/ml għall-grupp li kien qed jingħata d-doża baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu kura b'adalimumab eow għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża tagħhom żdiedet minn ġimgħa iva u ġimgħa le għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fis-serum f'ġimgħa 52 kienet 15.3 ±11.4 µg/ml (40/20 mg, kull ġimgħa) u 6.7 ±3.5 µg/ml (20/10 mg, kull ġimgħa).

F'pazjenti li għandhom kolite ulċerattiva, doża kbira tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet fil-livell minimu ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 12 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti li għandhom kolite ulċerattiva li rċivew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fl-istat fiss ta' madwar 8 µg/ml.

Wara l-għoti taħt il-ġilda tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva, il-konċentrazzjoni minima medja fi stat fiss ta' adalimumab fis-serum kienet ta' 5.01±3.28 µg/ml f'Ġimgħa 52. Għall-pazjenti li rċview 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa, il-konċentrazzjoni minima medja (±SD) fi stat fiss ta' adalimumab fis-serum kienet ta' 15.7±5.60 µg/ml f'Ġimgħa 52.

F'pazjenti adulti b'uveite, doża kbira tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda minn ġimgħa 1, irriżultat f'konċentrazzjonijiet medji fl-istat fiss ta' madwar 8 sa 10 µg/ml.

L-espożizzjoni ta' Adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite kienet imbassra bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni bbażata fuq farmakokinetika ta' indikazzjoni minn pazjenti pedjatriċi oħra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika minorenni, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata mal-entesite). M'hemmx tagħrif dwar l-espożizzjoni klinika dwar l-użu ta' doża kbira fi tfal <6 snin. L-esponimenti mbassra jindikaw li fin-nuqqas ta' methotrexate, doża kbira tista' twassal għal żieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

L-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetiku tal-popolazzjoni u farmkokinetiku/farmakodinamiku bassar espożizzjoni u effikaċja ta' adalimumab komparabbli f'pazjenti kkurati b'80 mg ġimgħa iva ġimgħa le meta mqabbel ma' 40 mg kull ġimgħa (inkluż pazjenti adulti b'RA, HS, UC, CD jew Ps, pazjenti b'HS adolexxenti, u pazjenti pedjatriċi ≥ 40 kg b'CD u UC).

<u>Relazzjoni bejn espożizzjoni u rispons fil-popolazzjoni pedjatrika</u>

Fuq il-bażi tad-dejta tal-prova klinika f'pazjenti b'JIA (pJIA u ERA), ġiet stabbilita relazzjoni bejn l-esponiment u r-rispons bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u r-rispons Ped ACR 50. Il-konċentrazzjoni apparenti ta' adalimumab fil-plażma li tipproduċi nofs il-probabbiltà massima ta' rispons Ped ACR 50 (EC50) kienet ta' 3 µg/ml (95% CI: 1 – 6 µg/ml).

Relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons bejn il-konċentrazzjoni ta' adalimumab u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika severa ġew stabbiliti għal PASI 75 u PGA xejn jew minimali, rispettivament. PASI 75 u PGA xejn jew minimali żdiedu b'konċentrazzjonijiet jiżdiedu ta' adalimumab, it-tnejn b'EC50 apparenti simili ta' madwar 4.5 µg/ml (95% CI 0.4–47.6 u 1.9–10.5, rispettivament).

<u>Eliminazzjoni</u>

Analiżi tal-farmakokinetika tal-populazzjoni bi stħarriġ fuq 'il fuq minn 1 300 pazjent bl-AR wera xaqlib lejn turija aktar għolja ta' tneħħija ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jiżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-eta' kellhom effett minimu fuq it-tneħħija ta' adalimumab. Ġie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab ħieles (mhux imwaħħal ma anti-korpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu.

Indeboliment epatiku jew renali

Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi.

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

Informazzjoni li mhix klinika, magħmula fuq studji ta' l-effett tossiku ta' doża waħda, l-effett tossiku ta' dożi ripetuti u tal-ġenotossiċità, ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Sar studju fuq l-effett tat-tossiċità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinomolgi b'0, 30 u 100 mg/kg (9 – 17-il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' ħsara kkaġunata b'adalimumab fuq il-feti. La saru studji karċinoġeniċi, u lanqas stima stàndard ta' fertilità u tossiċità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minħabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korp li jirreaġixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u għal-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtraliżżaw fil-bhejjem gerriema.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Monosodium glutamate
Sorbitol (E420)
Methionine
Polysorbate 80
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Żomm is-siringa mimlija għal lest jew il pinna mimlija għal lest fil-pakett ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

Hulio siringa waħda mimlija għal-lest, jew pinna waħda mimlija għal-lest tista' tinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25° C għal perjodu ta' mhux aktar minn 8 ġimgħat. Is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest għandha tkun protetta mid-dawl, u tintrema jekk ma tkunx użata f'dawk l-8 ġimgħat.

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

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss bi protettur tal-labra awtomatiku. Is-siringa hi magħmula minn plastik tal-polimer cyclo olefin b'tapp (lastku tal-chlorobutyl) u labra (tal-azzar inossidabbli) b'għatu tal-labra (tal-butyl/ diene blend polymer u polypropylene).

Daqsijiet tal-pakketti ta':
- 1 siringa mimlija għal-lest (b'2 tajjariet bl-alkoħol)
- 2 siringi mimlija għal-lest (b'2 tajjariet bl-alkoħol)
- 4 siringi mimlija għal-lest (b'4 tajjariet bl-alkoħol)
- 6 siringi mimlija għal-lest (b'6 tajjariet bl-alkoħol)
- 1 siringa mimlija għal-lest
- 2 siringi mimlija għal-lest
- 4 siringi mimlija għal-lest
- 6 siringi mimlija għal-lest

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest li tintuża darba biss li fiha siringa mimlija għal-lest. Is-siringa fil-pinna hi magħmula minn plastik tal-polimer cyclo olefin b'tapp (lastku tal-chlorobutyl) u labra (tal-azzar inossidabbli) b'għatu tal-labra (tal-butyl/ diene blend polymer u polypropylene).

Daqsijiet tal-pakketti ta':
- 1 pinna mimlija għal-lest (b'2 tajjariet bl-alkoħol)
- 2 pinen mimlija għal-lest (b'2 tajjariet bl-alkoħol)
- 4 pinen mimlija għal-lest (b'4 tajjariet bl-alkoħol)
- 6 pinen mimlija għal-lest (b'6 tajjariet bl-alkoħol)
- 1 pinna mimlija għal-lest
- 2 pinen mimlija għal-lest
- 4 pinen mimlija għal-lest
- 6 pinen mimlija għal-lest

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-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
EU/1/18/1319/001 (bil-pads tal-alkoħol)
EU/1/18/1319/002 (bil-pads tal-alkoħol)
EU/1/18/1319/003 (bil-pads tal-alkoħol)
EU/1/18/1319/011
EU/1/18/1319/012
EU/1/18/1319/013
EU/1/18/1319/014 (bil-pads tal-alkoħol)

EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
EU/1/18/1319/004 (bil-pads tal-alkoħol)
EU/1/18/1319/005 (bil-pads tal-alkoħol)
EU/1/18/1319/006 (bil-pads tal-alkoħol)
EU/1/18/1319/016
EU/1/18/1319/017
EU/1/18/1319/018
EU/1/18/1319/019 (bil-pads tal-alkoħol)
EU/1/18/1319/020

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Settembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 03 ta' Awwissu 2023

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.

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Il-Ġappun

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
L-Irlanda

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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

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

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

Qabel it-tnedija ta' Hulio f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali. Il-programm edukattiv jikkonsisti f'kartuna ta' tfakkira tal-pazjent.

Il-kartuni ta' tfakkira tal-pazjenti (adulti u pedjatriċi) għandu jkun fihom l-elementi prinċipali li ġejjin:

- infezzjonijiet serji
- tuberkuloži
- kanċer
- problemi fis-sistema nervuża
- tilqim

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA – SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hulio 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
adalimumab

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

Siringa waħda mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 20 mg adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: monosodium glutamate, sorbitol (E420), methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 siringa mimlija għal-lest
2 siringi mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss.
Għal użu pedjatriku.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/009 1 pakkett
EU/1/18/1319/010 2 pakketti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Hulio 20 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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Hulio 20mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 mL

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT B'KUNJETT WIEĦED

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hulio 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni
adalimumab

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

Kunjett ta' 0.8 mL fih 40 mg ta' adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: monosodium glutamate, sorbitol (E420), methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett
1 siringa sterili għall-injezzjoni
1 labra sterili
1 adapter sterili tal-kunjett
2 tajjariet bl-alkoħol

[Test muri fuq it-trej ġewwa l-kaxxa:]
Hulio
Kunjett
Siringa għall-injezzjoni
Labra
Adapter tal-kunjett
Fuljett ta' tagħrif
Tajjariet bl-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

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-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Hulio 40 mg/0.8 mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT MULTIPLU TA' KUNJETTI (BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hulio 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni
adalimumab

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

Kull kunjett ta' 0.8 mL fih 40 mg ta' adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: monosodium glutamate, sorbitol (E420), methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Pakkett multiplu: 2 pakketti b'1 kunjett f'kull wieħed.
Kull pakkett fih:
1 kunjett
1 siringa sterili għall-injezzjoni
1 labra sterili
1 adattur sterili tal-kunjett
2 tajjariet bl-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

Kull pakkett huwa għal użu ta' darba waħda biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

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-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/007 2 kunjetti (2 pakketti ta' 1)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Hulio 40 mg/0.8 mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA – PAKKETT MULTIPLU TA' KUNJETTI (MINGĦAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hulio 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni
adalimumab

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

Kunjett ta' 0.8 mL fih 40 mg ta' adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: monosodium glutamate, sorbitol (E420), methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett
1 siringa sterili għall-injezzjoni
1 labra sterili
1 adattur sterili tal-kunjett
2 tajjariet bl-alkoħol
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

[Test muri fuq it-trej ġewwa l-kaxxa:]
Hulio
Kunjett
Siringa għall-injezzjoni
Labra
Adapter tal-kunjett
Fuljett ta' tagħrif
Tajjariet bl-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

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-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Hulio 40 mg/0.8 mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Hulio 40 mg/0.8 mL injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg/0.8 mL

6. OĦRAJN

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – SIRINGA MIMLIJA GĦAL LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
adalimumab

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

Siringa waħda mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.8 mL fiha 40 mg adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: monosodium glutamate, sorbitol (E420), methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 siringa mimlija għal-lest, 2 tajjariet bl-alkoħol
2 siringi mimlija għal-lest, 2 tajjariet bl-alkoħol
4 siringi mimlija għal-lest, 4 tajjariet bl-alkoħol
6 siringi mimlija għal-lest, 6 tajjariet bl-alkoħol
1 siringa mimlija għal-lest
2 siringi mimlija għal-lest
4 siringi mimlija għal-lest
6 siringi mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/001pakkett ta '1 (bil-pads ta' l-alkoħol)EU/1/18/1319/002pakkett ta '2 (bil-pads ta' l-alkoħol)EU/1/18/1319/003 pakkett ta '6 (bil-pads ta' l-alkoħol)
EU/1/18/1319/011 pakkett ta '1
EU/1/18/1319/012 pakkett ta '2
EU/1/18/1319/013 pakkett ta '4
EU/1/18/1319/014 pakkett ta '4 (bil-pads ta' l-alkoħol)
EU/1/18/1319/015 pakkett ta '6

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Hulio 40 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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Hulio 40 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.8 mL

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – PINNA MIMLIJA GĦAL LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
adalimumab

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

Pinna waħda mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.8 mL fiha 40 mg adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: monosodium glutamate, sorbitol (E420), methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
1 pinna mimlija għal-lest, 2 tajjariet bl-alkoħol
2 pinen mimlija għal-lest, 2 tajjariet bl-alkoħol
4 pinen mimlija għal-lest, 4 tajjariet bl-alkoħol6 pinen mimlija għal-lest, 6 tajjariet bl-alkoħol
1 pinna mimlija għal-lest
2 pinen mimlija għal-lest
4 pinen mimlija għal-lest
6 pinen mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-pinna fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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-TQEGĦID FIS-SUQ

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/004 pakkett ta '1 (bil-pads ta' l-alkoħol)
EU/1/18/1319/005 pakkett ta 2 (bil-pads ta' l-alkoħol)
EU/1/18/1319/006 pakkett ta '6 (bil-pads ta' l-alkoħol)
EU/1/18/1319/016 pakkett ta '1
EU/1/18/1319/017 pakkett ta '2
EU/1/18/1319/018 pakkett ta '4
EU/1/18/1319/019 pakkett ta '4 (bil-pads ta' l-alkoħol)
EU/1/18/1319/020 pakkett ta '6

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Hulio 40 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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-PINNA MIMLIJA GĦAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Hulio 40 mg injezzjoni
adalimumab
Użu taħt il-ġilda
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.8 mL

6. OĦRAJN

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Hulio 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
adalimumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek peress li fih informazzjoni importanti għalik
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll Kartuna ta' Tfakkira tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti għandek tkun taf biha qabel tagħti Hulio lit-tifel/tifla tiegħek u waqt il-kura b'Hulio. Żomm din il-Kartuna ta' Tfakkira tal-Pazjent miegħek jew mat-tifel/tifla tiegħek il-ħin kollu u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio tiegħu/tagħha
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lit-tifel jew lit-tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel jew tat-tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel jew tifla tiegħek ikollom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel jew tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Hulio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Hulio lit-tifel/tifla tiegħek
3. Kif għandek tuża Hulio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Hulio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhu Hulio u għalxiex jintuża

Hulio fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (ta' difiża) tal-ġisem tiegħek.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' mard infjammatorju kif spjegati hawn taħt:
- Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ
- Artrite relatata mal-entesite
- Psorijasi tal-plakka pedjatrika
- Il-marda *Crohn* (*Crohn's Disease*) fit-tfal
- Uveite pedjatrika

Is-sustanza attiva f'Hulio, adalimumab, hija antikorp monoklonali. Antikorpi monoklonali huma proteini li jeħlu ma' mira speċifika fil-ġisem.
Il-mira ta' adalimumab hija proteina oħra msejħa l-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li hija involuta fis-sistema immuni (difiża) u hija preżenti f'livelli ogħla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Hulio jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dawn il-mard.

<u>Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ</u>

L-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ hija marda infjammatorja tal-ġogi li s-soltu tidher l-ewwel fit-tfulija.

Hulio jintuża għall-kura ta' artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ f'pazjenti minn sentejn 'l fuq. It-tifel/it-tifla tiegħek jista' l-ewwel jingħata mediċini oħra li jimmodifikaw il-mard, bħal

methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jingħata/tingħata Hulio biex jikkura l-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ tiegħu/tagħha.

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Hulio għandux jintuża flimkien ma' methotrexate jew waħidu.

Artrite relata mal-entesite

L-artrite relata mal-entesite hija marda infjammatorja tal-ġogi u l-postijiet fejn il-kordi tat-tessuti (*tendons*) jingħaqdu mal-għadam.

Hulio huwa użat għall-kura ta' artrite relatata mal-entesite f'pazjenti ta' 6 snin jew akbar. It-tifel/it-tifla tiegħek jista' l-ewwel jingħata/tingħata mediċini oħra li jimmodifikaw il-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jingħata/tingħata Hulio biex jikkura/tikkura l-artrite relata mal-entesite tiegħu/tagħha.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Psorjasi tal-plakka tista' tafetwa wkoll id-dwiefer, li ġġelgħhom jitfarku, jiħxinu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li tista' tikkawża uġigħ. Huwa maħsub li psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immuni tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 4 u 17-il sena li għalihom il-mediċini applikati lill-ġilda u t-trattament bid-dawl UV jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Il-marda *Crohn (Crohn's diease)* fit-tfal

Il-marda Crohn (Crohn's disease) hija marda infjammatorja tal-parti tal-ġisem minn fejn jgħaddi l-ikel.

Hulio huwa użat għall-kura tal-marda *Crohn (Crohn's disease*) moderata jew severa fit-tfal u żgħażagħ minn 6 snin sa 17-il sena.

It-tifel/it-tifla tiegħek jista'/tista' l-ewwel jingħata/tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jingħata/tingħata Hulio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħu/tagħha.

Uveite pedjatrika

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajn.

Hulio jintuża biex jitratta tfal li għandhom età minn sentejn b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-għajn.

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis ta' viżjoni u/jew il-preżenza ta' floaters fl-għajn, (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Hulio jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

It-tifel/it-tifla tiegħek jista'/tista' l-ewwel jingħata/tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jingħata/tingħata Hulio biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħu/tagħha .

Hulio huwa intenzjonat għall-kura:
- tat-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 2 u 17-il sena b'uveite kronika mhux infettiva li għandhom infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-għajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Hulio lit-tifel/tifla tiegħek

Tagħtix Hulio

– Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek huma allerġiċi għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
– Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom infezzjoni severa, inkluż tuberkuloži (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, tħossok għajjien, problemi tas-snien.
Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ibatu minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek kellhom jew għandhom xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tuża Hulio.

Reazzjoni allerġika

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom reazzjonijiet allerġiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Hulio, u kkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (eż, ulċera fir-riġel), kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel tibda Hulio. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li t-tifel/tifla tiegħek ikunu qegħdin jirċievu l-kura b'Hulio, jaqbduhom infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom problemi fil-funzjoni tal-pulmun tagħhom. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkuloži, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji jew organiżmi oħra mhux tas-soltu li jikkawżaw infezzjonijiet u sepsis (avvelenament tad-demm).
- F'każijiet rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom sintomi bħal deni, feriti, iħossuhom għajjenin jew ikollhom problemi tas-snien. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jirrakkomanda t-twaqqif temporanju ta' Hulio.
- Għarraf lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek joqgħodu jew ser jivvjaġġaw f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali (bħal histoplasmosis coccidioidomycosis jew blastomycosis) huma komuni ħafna.
- Għarraf lit-tabib tiegħek f'każ illi t-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbduhom minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- It-tifel/tifla tiegħek u t-tabib tiegħu/tagħha għandhom jagħtu attenzjoni speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li t-tifel/tifla tiegħek qed jiġi/tiġi ttrattati b'Hulio. Importanti li tinforma lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek ikollhom sintomi ta' infezzjonijiet bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew jekk ikollok xi problemi fis-snien.

Tuberkulosi (TB)

- Peress li ġew irrappurtati każi ta' tuberkuloži f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdew Hulio, it-tabib tagħhom se jeżaminahom għal sinjali u sintomi tat-tuberkuloži. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tat-tifel/tifla tiegħek u testijiet ta' screening (pereżempju X- ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq

ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mniżżla fuq il-Kartuna ta' Tfakkira tal-Pazjent tat-tifel/tifla tiegħek.

- Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek kellhom xi darba t-tuberkulosi, jew jekk kellhom kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkulosi. Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom tuberkulosi attiva, tużax Hulio.
- Huwa importanti ħafna li tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk xi darba kellhom it-tuberkuloži, jew jekk kellhom kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkuloži. It-tuberkuloži tista' tiżviluppa matul il-kura anki jekk it-tifel/tifla tiegħek irċivew trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkuloži.
- Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkuloži (sogħla persistenti, tnaqqis fil-piż, telqa, deni ħafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament.

Virus tal-Epatite B

- Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk hu/hi jġorru l-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandhom infezzjoni tal-HBV attiva jew jekk taħseb li għandhom riskju li jaqbadhom l-HBV. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għandu jittestja t-tifel/tifla tiegħek għal HBV. Adalimumab jista' jerġa' jattiva infezzjoni tal-HBV f'nies li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk it-tifel/tifla tiegħek ikunu qegħdin jieħdu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni tal-HBV tista' tpoġġilhom ħajjithom fil-periklu.

Operazzjoni jew proċedura dentali

- Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek se jagħmlu xi operazzjoni jew se jagħmlu xi intervent tas-snien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li t-tifel jew it-tifla tiegħek qegħdin jieħdu Hulio. It-tabib jista' jirrakkomandalhom li jwaqqfu Hulio għal ftit żmien.

Mard li jaffettwaw il-*myelin* tan-nervituri

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn jew jiżviluppaw mard li jaffettwa l-mijelina (marda li taffettwa s-saff ta' insulazzjoni madwar in-nervituri), bħal sklerosi multipla, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jiddeċiedi jekk għandhomx jirċievu jew ikomplu jirċievu Hulio. Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament jekk it-tifel/tifla tiegħek jesperjenzaw sintomi bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqima

- Ċerti tilqim fihom forom ħajjin iżda mdgħajfa ta' batterji jew viruses li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet u m'għandhomx jingħataw waqt il-kura b'Hulio.
- Iċċekkja mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel jirċievu kwalunkwe vaċċin.
- Huwa rrakkomandat li, jekk possibbli, it-tfal jingħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew il-kura b'Hulio.
- Jekk it-tifla tiegħek ingħatajt Hulio waqt li kienet tqila, it-tarbija tagħha ista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni ta' dan it-tip sa maadwar ħames xhur wara li rċeviet l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu ta' Hulio waqt it-tqala tagħha, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tagħha għandha tieħu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-Qalb

- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk kellhom jew għandhom xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn insuffiċjenza ħafifa tal-qalb u qegħdin jingħataw kura b'Hulio, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbhom għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib. Jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw sintomi ġodda, jew jiggravawlhom is-

sintomi preżenti tal-insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefħa fis-saqajn), inti għandek tikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew li wieħed ikun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem jista' ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm li jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demm tat-tifel/tifla tiegħek. Jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw deni li ma jgħaddilhomx, jew jibdew jitbenġlu faċilment jew joħorġilhom id-demm faċilment, jew ikunu pallidi ħafna, ċempel lit-tabib tagħhom immedjatament. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jieħdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukkaw t-TNFα. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li taqbadhom limfoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimija (kanċers li jaffettwaw iċ-ċelluli tad-demm u l-mudullun). Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieħdu Hulio jista' jikber ir-riskju li taqbadhom limfoma, lewkimija, jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' limfoma aħrax u speċifiku ġie osservat f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-mediċini azathioprine jew mercaptopurine. Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jieħdu azathioprine jew mercaptopurine ma' Hulio.
- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu adalimumab, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma. Jekk jitfaċċaw partijiet ġodda ta' ġilda bil-ħsara matul jew wara l-kura jew jekk marki jew partijiet bil-ħsara eżistenti jibdlu d-dehra tagħhom, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.
- Ġew irrappurtati każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ marda kronika assoċjata ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn COPD, jew ipejpu ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek dwar jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalihom.

Proċessi awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'adalimumab tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, deni, uġigħ fil-ġogi jew għejali huma persistenti u mingħajr spjegazzjoni.

Mediċini oħra u Hulio

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qegħedin jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċina oħra.

It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieħdu Hulio ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept. Il-kombinazzjoni ta' Hulio u anakinra jew abatacept mhijiex irrakkomandata abbażi tar-riskju miżjud possibbli għal infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet serji u interazzjonijiet potenzjali farmakoloġiċi oħrajn. Jekk għandek xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Hulio jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti aġenti antirewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Tqala u treddigħ

- It-tifla tiegħek għandha tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio tagħha.
- Jekk it-tifla tiegħek toħroġ tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollha tarbija, staqsi lit-tabib tagħha għal parir dwar it-teħid ta' din il-mediċina.
- Hulio għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju ogħla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Hulio jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk it-tifla tiegħek tirċievi Hulio waqt it-tqala tagħha, it-tarbija jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tagħha, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu ta' Hulio waqt it-tqala tagħha, qabel mat-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara "Twissijiet u prekawzjonijiet".

Sewqan u tħaddim ta' magni

Hulio jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila tat-tifel/tifla tiegħek biex isuqu, jużaw ir-rota jew iħaddmu magni. Jista' jkun hemm sensazzjoni li l-kamra qed iddur bik (vertigo) u disturbi fil-vista wara li tingħata Hulio.

Hulio fih sodium u sorbitol

Kull siringa mimlija għal-lest ta' Hulio fiha 19.1 mg ta' sorbitol. Sorbitol hu sors ta' fructose. Jekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qallek li t-tifel/tifla tiegħek għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor jew jekk it-tifel/tifla tiegħek kellhom dijanjosi ta' problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI, hereditary fructose intolerance), disturb ġenetiku rari li biha persuna ma tkunx tista' timmetabolizza l-fructose, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel tagħtihom dan il-prodott mediċinali.

Barra minn hekk, dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Hulio

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tat-tifel jew tifla tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk għandek xi mistoqsijiet. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Hulio jekk it-tifel/tifla tiegħek jeħtieġu doża differenti.

<u>Tfal b'artrite idjopatika taż-żgħażagħ</u>
Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu minn 10 kg sa inqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal u adolexxenti b'artrite relatata mal-entesite</u>

Tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal jew adolexxenti bi psorjasi pedjatrika tal-plakka

Tfal u adolexxenti minn 4 snin sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa inqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 20 mg, segwita minn 20 mg ġimgħa wara, Minn hemm 'il quddiem id-doża normali hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 4 snin sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 40 mg, segwita minn 40 mg ġimgħa wara, Minn hemm 'il quddiem id-doża normali hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti bil-marda ta' Crohn fit-tfal (Crohn's disease)

Tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg:
Il-kors tad-dożaġġ tas-soltu huwa 40 mg fil-bidu (bħala'żewġ injezzjonijiet ta' 20 mg f'ġurnata waħda), segwita b'20 mg ġimagħtejn wara. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tat-tifel / tifla tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg ġimagħtejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar:
Il-kors tad-dożaġġ tas-soltu huwa ta' 80 mg fil-bidu (bħala erba' injezzjonijiet ta' 20 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg ġimagħtejn wara. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 160 mg (bħala tmien injezzjonijiet ta' 20 mg f'ġurnata waħda jew erba' injezzjonijiet ta' 20 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita b'80 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 20 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-doża għal 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti b'uveite pedjatrika

Tfal u adolexxenti minn sentejn sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 30 kg:
Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 20 mg f'ġurnata waħda) li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża rakkomandata tas-soltu. Hulio huwa rrakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.

Tfal u adolexxenti minn sentejn sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża tas-soltu ta' Hulio hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Hulio huwa rrakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.

Metodu u rotta minn fejn jingħata

Hulio jiġi mogħti b'injezzjonitaħt il-ġilda (użugħal taħt il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandek tinjetta Hulio huma pprovduti f'Istruzzjonijiet għall-użu.

Jekk tuża Hulio aktar milli suppost

Jekk bi żball tinjetta Hulio fit-tifel/tifla tiegħek aktar frekwenti milli suppost, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek u spjega li t-tifel/tifla tiegħek ingħataw aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Hulio

Jekk tinsa tinjetta lit-tifel/tifla tiegħek b'Hulio, inti għandek tinjetta d-doża ta' Hulio li jkun imiss eżatt kif tiftakar. Imbagħad agħti d-doża ta' wara lit-tifel/tifla tiegħek fil-ħin li suppost joħduwha f'ġurnata normali, daqslikieku ma nsejtx doża.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieqfu jużaw Hulio

Id-deċiżjoni li jieqaf jintuża Hulio għandha tiġi diskussa mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Is-sintomi tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li titwaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ħafna mill-effetti sekondarji huma minn ħfief għal moderati. Madankollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu kura medika urġenti.

Effetti sekondarji jistgħu jitfaċċaw sa 4 xhur jew aktar wara l--aħħar injezzjoni ta' Hulio.

Ikseb attenzjoni medika b'urġenza jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw kwalunkwe wieħed mis-sinjali ta' reazzjoni allerġika jew insuffiċjenza tal-qalb li ġejjin:
- raxx sever, ħorriqija;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn jew fis-saqajn;
- diffikultà biex jieħu/tieħu n-nifs jew biex jibla'/tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn

Għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- sinjali u sintomi ta' infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt li tagħmel pipi, tħossok dgħajjef jew għajjien, jew sogħla;
- sintomi ta' problemi fin-nervituri bħal tingiż, tnemmin, tara doppju jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn;
- sinjali ta' kanċer tal-ġilda bħal nefħa jew ferita miftuħa li ma tfiqlekx;
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma'disturbi tad-demm bħal deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, tkun pallidu.

Is-sinjali u sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b'adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk);
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni tas-sinus, pulmonite);
- riżultati ta' testijiet tad-demm anormali;
- uġigħ ta' ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);

- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fl-għadam jew fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):
- infezzjonijiet intestinali (inkluża gastroenterite);
- infezzjonijiet fil-ġilda (li jinkludu iċ-ċellulite u ħruq ta' Sant'Antnin);
- infezzjonijiet fil-widnejn;
- infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jitilgħu meta wieħed ikollu riħ);
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva;
- infezzjoni fis-sistema urinarja;
- infezzjonijiet tal-fungu;
- infezzjonijiet fil-ġogi;
- tumuri beninni;
- tumur tal-ġilda;
- reazzjonijiet allerġiċi ħfief (li jinkludu allerġija assoċjata mal-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni jew nefħa tal-għajn/tebqet il-għajn;
- vertigo (tħoss il-kamra qed iddur bik);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;
- fwawar tal-ġilda;
- ematoma (ġbir ta' demm barra l-vini u l-arterji tad-demm);
- sogħla
- emboli fid-demm;
- ażżma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- indiġestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku;
- aċiditá/rifluss tal-aċidu;
- sindromu sicca (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- tbenġil;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- ħakk, infjammazzjoni tal-ġilda (li tinkludi ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' ta' l-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ ta' l-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- psorjasi ġdida jew aggravament ta' psorjasi (ġilda ħamra u bi qxur);
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edima (nefħa);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbenġil;
- fejqan bil-mod ta' feriti.

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

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkulosi u infezzjonijiet oħra li jfeġġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa);
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meninġite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn;
- infezzjonijiet tal-batterji;
- diverticulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira);
- kanċer;
- limfoma (kanċer li jaffetwa s-sistema limfatika);
- melanoma;
- limfoma (kanċer fis-sistema limfatika);
- disturbi fis-sistema immuni li jistgħu jaffettwaw lill-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala kundizzjoni magħrufa bħala sarkojdożi);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid (tirtogħod);
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta' smigħ, żanżin;
- taħbit tal-qalb irregolari;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- fluwidu eċċessiv madwar il-pulmun;
- infjammazzjoni tal-frixa;
- diffikultà biex tibla';
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- ċikatriċi;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):

- lewkimija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku u s-sindrome ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem);
- attakk tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat);
- fibrożi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba/tiċrita fl-imsaren);
- epatite (infjammazzjoni tal-fwied);
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji tal-ġilda);
- sindrome ta' Stevens-Johnson;
- edima fil-wiċċ (nefħa fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allerġiċi;
- raxx tal-ġilda infjammatorju;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefħa lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani-vjola bil-ħakk).

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli):
- limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T (tip ta' kanċer fid-demm rari);
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- Sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda;
- insuffiċjenza tal-fwied;
- aggravament ta' raxx tal-ġilda b'dgħufija fil-muskoli;
- żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk it-tifel jew tifla tiegħek ikollom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel jew tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Hulio

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm s-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

Ħażna alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (e. ż. meta tkun qed tivvjaġġa), Hulio siringa waħda mimlija għal-lest tista' tkun maħżuna f'temperatura normali (sa 25°C) għal-perjodu massimu ta' 8 ġimgħat – kun ċert li tipproteġiha mid-dawl. Meta toħroġha mill-friġġ u taħżinha f' temperatura normali, is-siringa **trid tkun użata fi żmien 8 ġimgħat jew inkella tkun mormija**, anke jekk terġa titpoġġa fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta is-siringa tkun inħarġet l-ewwel darba mill-friġġ, kif ukoll id-data ta' meta għandektarmiha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Hulio
- Is-sustanza attiva hi adalimumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma monosodium glutamate, sorbitol, methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 – "Hulio fih sodium u sorbitol").

Kidf jidher Hulio u l-kontenuti tal-pakkett

Hulio 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'siringa mimlija għal-lest huwa fornut bħala soluzzjoni sterili ta' 20 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ċara jew ftit opalixxenti, bla kulur sa isfar jagħti fil-kannella ta' 0.4 mL.

Hulio siringa mimlija għal-lest hija magħmula minn siringa tal-plastik b'tapp u labra b'għatu tal-labra. Kull pakkett fih 1 jew 2 siringi mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Hulio huwa disponibbli ukoll bħala kunjett għall-użu pedjatriku jew pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' }.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass pass magħhom. It-tabib, l--infermier jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa tat-tifel/tifla tiegħek se juruk kif tipprepara s-siringa mimlija għal-lest Hulio u tagħtiha. Staqsi lit-tabib jew lill-infermier tat-tiifel/tifla tiegħek jekk hemm xi ħaġa li ma tifhimx.

Tħallix lit-tifel/tifla tiegħek jinjetta/tinjetta lilu nniffsu/lilha nnifisha qabel ma tkun ċert li huma fehmu kif jippreparaw u jagħtu l-injezzjoni. Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnhom stess jew minn persuna oħra, pereżempju membru tal-familja jew min jieħu ħsiebhom.

Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba waħda biss u fiha doża waħda ta' 20 mg adalimumab.

Tħallatx is-soluzzjoni ta' Hulio ma' xi mediċina oħra.

Biex tgħinek tiftakar f'liema ġurnata jew ġranet tal-ġimgħa għandu jiġi injettat Hulio, tista' tkun ta' għajnuna li tagħmel nota f'kalendarju jew fi djarju.

Qabel ma tibda

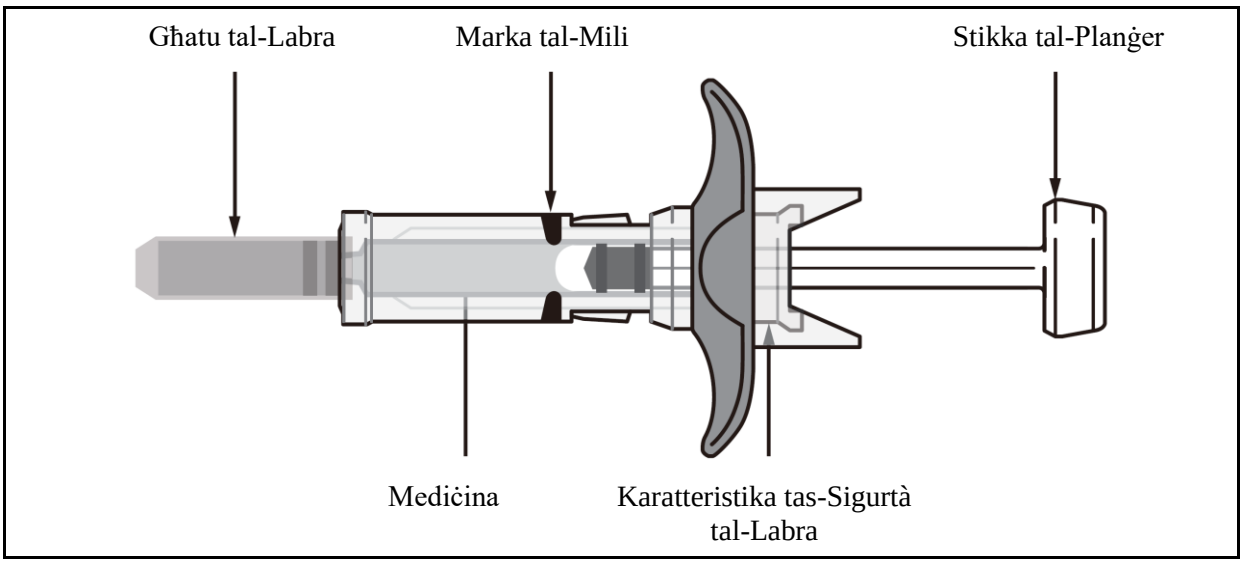
Sib post għall-kwiet b'wiċċ lixx, nadif u mdawwal sew fejn taħdem u iġbor l-affarijiet kollha li għandek bżonn biex tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jew tirċievi l-injezzjoni.

Affarijiet li se jkollok bżonn:
- siringa 1 mimlija għal-lest
- tajjara 1 bl-alkoħol (mhux inkluż fil-pakkett ta' Hulio)
- kontenitur 1 għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta (mhux inkluż fil-pakkett ta' Hulio)
- garża 1 jew tajjara 1 (mhux inklużi fil-pakkett ta' Hulio)

Jekk m'għandekx l-oġġetti kollha li għandek bżonn, staqsi lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Kif tipprepara s-siringa mimlija għal-lest

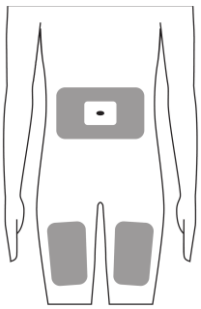
Is-siringi mimlija għal-lest għandhom jinħażnu fil-friġġ (bejn 2°C sa 8°C).
- Oħroġ siringa mimlija għal-lest waħda mill-friġġ għal mill-inqas 30 minuta qabel għandek l-intenzjoni li tużaha biex tħalli l-kontenuti jilħqu temperatura tal-kamra.
  - TUŻAX sorsi ta' sħana oħra, bħal microwave jew ilma sħun, biex issaħħan is-siringa.
  - TPOĠĠIX is-siringa lura fil-friġġ ġaladarba tkun laħqet it-temperatura tal-kamra.
- Iċċekkja d-data ta' meta tiskadi stampata fuq is-siringa.
  - TUŻAX is-siringa wara d-data ta' meta tiskadi.
- Iċċekkja s-siringa biex taċċerta ruħek li l-mediċina qiegħda fil-livell tal-Marka tal-Mili jew qribha (jista' jkollok bżonn iċċaqlaqha bil-mod biex tara l-likwidu), u li l-likwidu huwa ċar, bla kulur u ma fihx frak.
  - TUŻAX is-siringa jekk il-mediċina mhix qrib il-Marka tal-Mili.
  - TUŻAX is-siringa jekk il-likwidu jkun imċajpar, ikun hemm bdil fil-kulur, jew jekk ikun fih xi frak.



Passi biex tinjetta

Segwi l-passi t'hawn taħt b'attenzjoni kull darba li tinjetta Hulio siringa mimlija għal-lest:

Pass 1 – Agħżel u pprepara sit tal-injezzjoni



Addome jew Koxox

Hulio siringa mimlija għal-lest hi għal injezzjoni taħt il-ġilda. Għandha tiġi injettata fil-koxxa jew fl-addome.

Għandek tibdel, b'sistema ta' ċiklu, is-sit tal-injezzjoni kull darba, u kull sit għandu jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mis-sit ta' qabel.

Jekk qed tinjetta fl-addome, agħżel sit li jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra.

- TINJETTAX f'partijiet tal-ġilda li jkunu ħomor, ibsin, imbenġla, jew teneri.
- TINJETTAX ġo ċikatriċi (scars) jew stretch marks.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom il-psorjasi, TINJETTAX ġo kwalunkwe rqajja' tal-ġilda li jkunu mtellgħin, ħoxnin, ħomor, jew bil-qxur, jew leżjonijiet.
- TINJETTAX minn ġol-ħwejjeġ. Xammar kwalunkwe ħwejjeġ li jistgħu jinterferixxu mas-sit tal-injezzjoni.

Pass 2 – Aħsel idejk

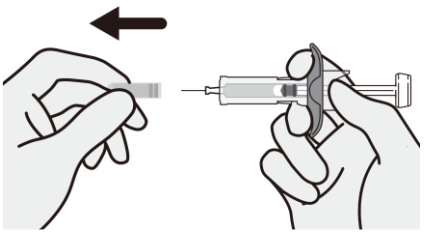
Aħsel idejk tajjeb bis-sapun u l-ilma.

Pass 3 – Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

Imsaħ il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni magħżul b'tajjara bl-alkoħol.

- Stenna sakemm tinxef waħedha, tonfoħx biex tnixxifha.
- TERĠAX TMISS din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

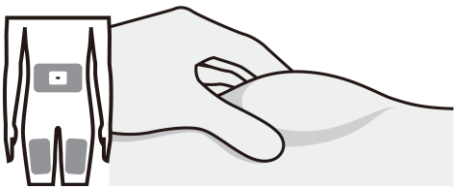
Pass 4 – Neħħi l-għatu tal-labra



Iġbed il-kappa tal-labra b'mod dritt biex tneħħiha mis-siringa. Jistgħu joħorġu xi ftit taqtiriet tal-likwidu mil-labra. Dan huwa normali. Huwa wkoll normali li tara bżieżaq tal-arja.

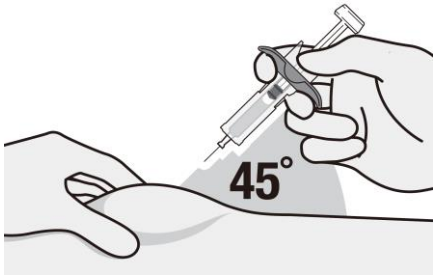
- TNEĦĦIX il-kappa tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.
- IDDAWWARX u TGĦAWWIĠX il-kappa tal-labra waqt li tkun qed tneħħiha, billi dan jista' jagħmel ħsara lil-labra.
- TMISSX jew TIĠBIDX il-planġer fl-ebda ħin.
- TERĠAX tpoġġi l-għatu fuq il-libra, u TMISSX il-labra b'subgħajk, u TĦALLIX il-labra tmiss ma' xi ħaġa.
- TOĦROĠX kwalunkwe bżieżaq tal-arja.
- TUŻAX is-siringa mimlija għal-lest jekk twaqqagħha wara li tneħħi l-għatu.

Pass 5 – Oqros u żomm is-sit tal-injezzjoni



Oqros is-sit tal-injezzjoni bil-mod biex toħloq parti mtellgħa, u żomm dik il-parti sew.

Pass 6 – Daħħal il-labra fis-sit tal-injezzjoni



B'moviment qasir u mgħaġġel, daħħal il-labra fis-sit, f'angolu ta' 45° mas-sit tal-injezzjoni.

Oqgħod attent li ddaħħal il-labra b'tali mod li ma tinjettax fis-swaba' tiegħek li qed iżommu s-sit tal-injezzjoni.

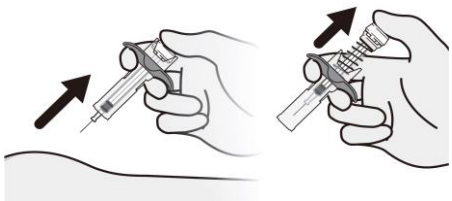
Pass 7 – Injetta Hulio

Wara li l-labra tkun iddaħħlet kompletament, erħi s-sit li qed toqros.

Bil-mod agħfas il-planġer kompletament 'l isfel sakemm **il-mediċina kollha tiġi injettata** u s-siringa tkun vojta.

- Jekk il-planġer ma jingħafasx kompletament 'l isfel, il-karatteristika tas-sigurtà ma tattivax ruħha wara biex tgħatti l-labra.
- IĊĊAQLAQX, TILWIX, U DDAWWARX is-siringa waqt l-injezzjoni.

Pass 8 – It-tmiem tal-injezzjoni, neħħi s-siringa



Iġbed is-siringa 'l barra mis-sit tal-injezzjoni fl-istess angolu li daħħaltha u itlaq subgħajk il-kbir mill-planġer.

Kull siringa mimlija għal-lest għandha karatteristika tas-sigurtà, din se tinġibed u tgħatti l-labra wara li jintelaq il-planġer. Jekk il-labra ma tinġibidx, b'attenzjoni poġġi s-siringa użata fil-kontenitur ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta biex tevita li tkorri.

Wara l-injezzjoni, jekk ikun hemm ftit ħruġ ta' demm mis-sit tal-injezzjoni, agħfas fuq il-ġilda mingħajr saħħa b'garża jew tajjara għal ftit sekondi – TĦOKKX is-sit tal-injezzjoni. Jekk ikun hemm bżonn, għatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk.

Pass 9 – Armi s-siringa u l-għatu

Armi s-siringa u l-għatu użati f'kontenitur approvat għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta.

Iċċekkja mal-fornitur fil-qasam tas-saħħa tiegħek għal istruzzjonijiet dwar kif għandek tarmi kif suppost kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta mimli.

- TERĠAX tuża s-siringa.
- TERĠAX tpoġġi l-għatu fuq il-labra.
- TARMIX il-kontenitur tal- oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta fiż-żibel tad-dar.
- TIRRIĊIKLAX il-kontenitur użat li fih jintremew l-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta tiegħek.
- Dejjem żomm il-kontenitur li fih jintremew l-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Hulio 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni
adalimumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tagħti din il-mediċina lit-tifel/tifla tiegħek peress li fih informazzjoni importanti għalik
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll kartuna ta' tfakkira tal-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti għandek tkun taf biha qabel tagħti Hulio lit-tifel/tifla tiegħek u waqt il-kura b'Hulio. Żomm din il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent miegħek jew mat-tifel/tifla tiegħek il-ħin kollu u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio tiegħu/tagħha.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lit-tifel jew lit-tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel jew tat-tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel jew tifla tiegħek ikollom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel jew tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Hulio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Hulio lit-tifel/tifla tiegħek
3. Kif għandek tuża Hulio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Hulio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhu Hulio u għalxiex jintuża

Hulio fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (ta' difiża) tal-ġisem tiegħek.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' mard infjammatorju kif spjegati hawn taħt:

- artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ fi tfal ta' bejn 2 – 17-il sena;
- artrite relatata mal-entesite fi tfal ta' bejn 6 – 17-il sena;
- Marda ta' Crohn fi tfal ta' bejn 6 – 17-il sena
- psorjasi tal-plakka fi tfal ta' bejn 4 – 17-il sena;
- hidradenitis suppurativa f'adolexxenti ta' bejn 12 – 17-il sena;
- kolite ulċerattiva fi tfal ta' bejn 6 – 17-il sena;
- uveite mhux infettiva kronika fi tfal ta' bejn 2 – 17-il sena li taffettwa n-naħa ta' quddiem tal-għajn.

Is-sustanza attiva f'Hulio, adalimumab, hija antikorp monoklonali. Antikorpi monoklonali huma proteini li jeħlu ma' mira speċifika fil-ġisem.
Il-mira ta' adalimumab hija proteina oħra msejħa l-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li hija involuta fis-sistema immunitarja (difiża) u hija preżenti f'livelli ogħla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Hulio jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dawn il-mard.

<u>Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite</u>

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li s-soltu jidhru l-ewwel fit-tfulija.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura tal-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ fit-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 2 u 17-il sena u artrite relatata mal-entesite fit-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. It-tifel/tifla tiegħek jistgħu l-ewwel jingħataw mediċini oħra li jimmodifikaw il-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/tifla tiegħek jingħataw Hulio biex jikkuraw l-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ tiegħu/tagħha. jew artrite relatata mal-entesite.

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja tal-imsaren.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura tal-marda ta' Crohn fi tfal li għandhom bejn 6 u 17-il sena. It-tifel/tifla tiegħek jistgħu l-ewwel jingħataw mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/tifla tiegħek jingħataw Hulio biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda ta' Crohn tiegħu/tagħha.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

Psorijasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mgħottija bi qxur kulur il-fidda. Psorijasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġelgħhom jitfarrku, jiħxinu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li tista' tikkawża uġigħ. Huwa maħsub li psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immuni tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 4 u 17-il sena li għalihom il-mediċini applikati lill-ġilda u t-trattament bid-dawl UV jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejħa 'acne inversa') hija marda infjammatorja tal-ġilda fit-tul u spiss bl-uġigħ. Sintomi jistgħu jinkludu noduli ratba (nefħa) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistaw inixxu materja. Taffettwa l-aktar komuni lil żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, l-abt, koxox ta' ġewwa, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u warrani. Ċikatriċi jistgħu jseħħu wkoll fiż-żoni affettwati.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' hidradenitis suppurativa f'adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq. Hulio jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li jkollok, u l-uġigħ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Il-pazjenti jistgħu jingħataw l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti jingħataw Hulio.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira. Hulio jintuża għat-trattament ta' kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fi tfal li għandhom minn 6 sa 17-il sena. It-tifel jew tifla tiegħek l-ewwel jistgħu jingħataw mediċini oħrajn. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel jew tifla tiegħek jingħataw Hulio biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħu/tagħha.

Uveite mhux infettiva kronika li taffettwa n-naħa ta' quddiem tal-għajn

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li tolqot ċerti partijiet tal-għajn. Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis fil-vista u/jew il-preżenza ta' floaters fl-għajn (tikek suwed jew linji irqaq li jiċċaqalqu madwar il-kamp viżiv). Hulio jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura tat-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 2 u 17-il sena b'uveite kronika mhux infettiva li għandhom infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-għajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Hulio lit-tifel/tifla tiegħek

Tagħtix Hulio

– Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek huma allerġiċi għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
– Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom infezzjoni severa, inkluż tuberkuloži (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, tħossok għajjien, problemi tas-snien.
Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ibatu minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek kellhom jew għandhom xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tuża Hulio.

Reazzjoni allerġika

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom reazzjonijiet allerġiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Hulio, u kkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (eż, ulċera fir-riġel), kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel tibda Hulio. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li t-tifel/tifla tiegħek ikunu qegħdin jirċievu l-kura b'Hulio, jaqbduhom infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom problemi fil-funzjoni tal-pulmun tagħhom. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkuloži, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji jew organiżmi oħra mhux tas-soltu li jikkawżaw infezzjonijiet u sepsis (avvelenament tad-demm). F'każijiet rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom sintomi bħal deni, feriti, iħossuhom għajjenin jew ikollhom problemi tas-snien. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jirrakkomanda t-twaqqif temporanju ta' Hulio.

Tuberkulosi (TB)

- Peress li ġew irrappurtati każi ta' tuberkuloži f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdew Hulio, it-tabib tagħhom se jeżaminahom għal sinjali u sintomi tat-tuberkuloži. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tat-tifel/tifla tiegħek u testijiet ta' screening (pereżempju X- ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mniżżla fuq il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent tat-tifel/tifla tiegħek. Huwa importanti ħafna li tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk xi darba kellhom it-tuberkuloži, jew jekk kellhom kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkuloži. It-tuberkuloži tista' tiżviluppa matul il-kura anki jekk it-tifel/tifla tiegħek irċivew trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkuloži. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkuloži (sogħla persistenti, tnaqqis fil-piż, telqa, deni ħafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament.

Ivvjaġġar/infezzjoni rikorrenti

- Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk toqgħod jew se tivvjaġġa f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal istoplasmożi, kokkidijojdomikożi jew blastomikożi huma komuni.
- Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet li jirrikorru minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-Epatite B

- Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk hu/hi jġorru l-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandhom infezzjoni tal-HBV attiva jew jekk taħseb li għandhom riskju li jaqbadhom l-HBV. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għandu jittestja t-tifel/tifla tiegħek għal HBV. Adalimumab jista' jerġa' jattiva infezzjoni tal-HBV f'nies li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk it-tifel/tifla tiegħek ikunu qegħdin jieħdu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni tal-HBV tista' tpoġġilhom ħajjithom fil-periklu.

Operazzjoni jew proċedura dentali

- Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek se jagħmlu xi operazzjoni jew se jagħmlu xi intervent tas-snien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li t-tifel jew it-tifla tiegħek qegħdin jieħdu Hulio. It-tabib jista' jirrakkomandalhom li jwaqqfu Hulio għal ftit żmien.

Mard li jaffettwaw il-*myelin* tan-nervituri

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn jew jiżviluppaw mard li jaffettwa l-mijelina (marda li taffettwa s-saff ta' insulazzjoni madwar in-nervituri), bħal sklerosi multipla, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jiddeċiedi jekk għandhomx jirċievu jew ikomplu jirċievu Hulio. Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament jekk it-tifel/tifla tiegħek jesperjenzaw sintomi bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċerti tilqim fihom forom ħajjin iżda mdgħajfa ta' batterji jew viruses li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet u m'għandhomx jingħataw waqt il-kura b'Hulio.
- Iċċekkja mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel jirċievu kwalunkwe vaċċin.
- Huwa rrakkomandat li, jekk possibbli, it-tfal jingħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew il-kura b'Hulio.
- Jekk ingħatajt Hulio waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek ista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni ta' dan it-tip sa madwar ħames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu ta' Hulio waqt it-tqalatiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tieħu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk kellhom jew għandhom xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn insuffiċjenza ħafifa tal-qalb u qegħdin jingħataw kura b'Hulio, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbhom għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib. Jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw sintomi ġodda, jew jiggravawlhom is-sintomi preżenti tal-insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefħa fis-saqajn), inti għandek tikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew li wieħed ikun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem jista' ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm li jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demm tat-tifel/tifla tiegħek. Jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw deni li ma jgħaddilhomx, jew jibdew jitbenġlu faċilment jew

joħorġilhom id-demm faċilment, jew ikunu pallidi ħafna, ċempel lit-tabib tagħhom immedjatament. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jieħdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukkaw t-TNFα. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li taqbadhom limfoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimija (kanċers li jaffettwaw iċ-ċelluli tad-demm u l-mudullun). Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieħdu Hulio jista' jikber ir-riskju li taqbadhom limfoma, lewkimija, jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' limfoma aħrax u speċifiku ġie osservat f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-mediċini azathioprine jew mercaptopurine. Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jieħdu azathioprine jew mercaptopurine ma' Hulio.
- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu adalimumab, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma. Jekk jitfaċċaw partijiet ġodda ta' ġilda bil-ħsara matul jew wara l-kura jew jekk marki jew partijiet bil-ħsara eżistenti jibdlu d-dehra tagħhom, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.
- Ġew irrappurtati każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ marda kronika assoċjata ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn COPD, jew ipejpu ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek dwar jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalihom.

Proċessi awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'adalimumab tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, deni, uġigħ fil-ġogi jew għejali huma persistenti u mingħajr spjegazzjoni.

Mediċini oħra u Hulio

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qegħedin jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċina oħra.

It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieħdu Hulio ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept. Il-kombinazzjoni ta' Hulio u anakinra jew abatacept mhijiex irrakkomandata abbażi tar-riskju miżjud possibbli għal infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet serji u interazzjonijiet potenzjali farmakoloġiċi oħrajn. Jekk għandek xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

Hulio jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti aġenti antirewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Tqala u treddigħ

- It-tifla tiegħek għandha tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio tagħha.
- Jekk it-tifla tiegħek toħroġ tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollha tarbija, staqsi lit-tabib tagħha għal parir dwar it-teħid ta' din il-mediċina.
- Hulio għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.

- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju ogħla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Hulio jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk it-tifla tiegħek tirċievi Hulio waqt it-tqala tagħha, it-tarbija jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tagħha, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu ta' Hulio waqt it-tqala tagħha, qabel mat-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara "Twissijiet u prekawzjonijiet".

Sewqan u tħaddim ta' magni

Hulio jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila tat-tifel/tifla tiegħek biex isuqu, jużaw ir-rota jew iħaddmu magni. Jista' jkun hemm sensazzjoni li l-kamra qed iddur bik (vertigo) u disturbi fil-vista wara li tingħata Hulio.

Hulio fih sodium u sorbitol

Kull kunjett ta' Hulio fih 38.2 mg ta' sorbitol. Sorbitol hu sors ta' fructose. Jekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qallek li t-tifel/tifla tiegħek għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor jew jekk it-tifel/tifla tiegħek kellhom dijanjosi ta' problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI, hereditary fructose intolerance), disturb ġenetiku rari li biha persuna ma tkunx tista' timmetabolizza l-fructose, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel tagħtihom dan il-prodott mediċinali.

Barra minn hekk, dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Hulio

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tat-tifel jew tifla tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk għandek xi mistoqsijiet. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Hulio jekk it-tifel/tifla tiegħek jeħtieġu doża differenti.

<u>Tfal u żgħażagħ bl-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ</u>

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu minn 10 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal u adolexxenti b'artrite relatata mal-entesite</u>

Tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal u adolexxenti bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease)</u>

Tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg:
Il-kors tad-dożaġġ tas-soltu huwa 40 mg fil-bidu, segwita b'20 mg ġimagħtejn wara. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tat-tifel / tifla tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg ġimagħtejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar:
Il-kors tad-dożaġġ tas-soltu huwa ta' 80 mg fil-bidu (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg ġimagħtejn wara. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita b'80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal jew adolexxenti bi psorjasi tal-plakka

Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg ġimgħa wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 40 mg, segwita b'40 mg ġimgħa wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adolexxenti b'hidradenitis suppurativa (minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu mill-inqas 30 kg)

Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew ġimgħa wara. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżidha għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Huwa rrakkomandat li t-tifel/tifla tiegħek jużaw likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati matul it-trattament b'Hulio.

Tfal u adolexxenti b'kolite ulċerattiva

Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu inqas minn 40 kg
Id-doża tas-soltu ta' Hulio hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg (bħala injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom ikomplu bid-doża preskritta tagħhom.

Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 40 kg jew aktar
Id-doża tas-soltu ta' Hulio hija doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita b'doża ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom ikomplu bid-doża preskritta tagħhom.

Tfal u adolexxenti b'uveite kronika mhux infettiva

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 30 kg:
Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża rakkomandata tas-soltu.

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża normali.

Għal pazjenti li jingħataw preskrizzjoni ta' doża sħiħa ta' 40 mg ta' Hulio, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg huma wkoll disponibbli mingħand l-ispiżjar tiegħek.

Metodu u rotta ta' amministrazzjoni

Hulio jiġi injettat taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandek tinjetta Hulio huma pprovduti f'Istruzzjonijiet għall-użu.

Jekk tuża Hulio aktar milli suppost

Jekk bi żball tinjetta Hulio fit-tifel/tifla tiegħek aktar frekwenti milli suppost, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek u spjega li t-tifel/tifla tiegħek ingħataw aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Hulio

Jekk tinsa tinjetta lit-tifel/tifla tiegħek b'Hulio, inti għandek tinjetta d-doża ta' Hulio li jkun imiss eżatt kif tiftakar. Imbagħad agħti d-doża ta' wara lit-tifel/tifla tiegħek fil-ħin li suppost joħduwha f'ġurnata normali, daqslikieku ma nsejtx doża.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieqfu jużaw Hulio

Id-deċiżjoni li jieqaf jintuża Hulio għandha tiġi diskussa mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Is-sintomi tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li titwaqqaf il-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ħafna mill-effetti sekondarji huma minn ħfief għal moderati. Madankollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu kura medika urġenti.

Effetti sekondarji jistgħu jitfaċċaw sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio.

Ikseb attenzjoni medika b'urġenza jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw kwalunkwe wieħed mis-sinjali ta' reazzjoni allerġika jew insuffiċjenza tal-qalb li ġejjin:

- raxx sever, ħorriqija;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn jew fis-saqajn;
- diffikultà biex jieħu/tieħu n-nifs jew biex jibla'/tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn
- jidhru pallidi, sturdament, deni persistenti, tbenġil jew ħruġ ta' demm faċli.

Għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- sinjali u sintomi ta' infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt li tagħmel pipi, tħossok dgħajjef jew għajjien, jew sogħla;
- sintomi ta' problemi fin-nervituri bħal tingiż, tnemmin, tara doppju jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn;
- sinjali ta' kanċer tal-ġilda bħal nefħa jew ferita miftuħa li ma tfiqlekx;
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma'disturbi tad-demm bħal deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, tkun pallidu.

Is-sinjali u sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b'adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk);
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni tas-sinus, pulmonite);
- riżultati ta' testijiet tad-demm anormali;
- uġigħ ta' ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);
- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fl-għadam jew fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

-
- infezzjonijiet intestinali (inkluża gastroenterite);
- infezzjonijiet fil-ġilda (li jinkludu iċ-ċellulite u ħruq ta' Sant'Antnin);
- infezzjonijiet fil-widnejn;
- infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jitilgħu meta wieħed ikollu riħ);
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva;
- infezzjoni fis-sistema urinarja;
- infezzjonijiet tal-fungu;
- infezzjonijiet fil-ġogi;
- tumuri beninni;
- tumur tal-ġilda;
- reazzjonijiet allerġiċi ħfief (li jinkludu allerġija assoċjata mal-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni jew nefħa tal-għajn/tebqet il-għajn;
- vertigo (tħoss il-kamra qed iddur bik);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;
- fwawar tal-ġilda;

- ematoma (ġbir ta' demm barra l-vini u l-arterji tad-demm);
- sogħla
- emboli fid-demm;
- ażżma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- indiġestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku;
- aċiditá/rifluss tal-aċidu;
- sindromu sicca (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- tbenġil;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- ħakk, infjammazzjoni tal-ġilda (li tinkludi ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' ta' l-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ ta' l-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- psorjasi ġdida jew aggravament ta' psorjasi (ġilda ħamra u bi qxur);
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edima (nefħa);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbenġil;
- fejqan bil-mod ta' feriti.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):
- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkulosi u infezzjonijiet oħra li jfeġġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa);
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meninġite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn;
- infezzjonijiet tal-batterji;
- diverticulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira);
- melanoma
- limfoma (kanċer li jaffetwa s-sistema limfatika);
- melanoma;
- limfoma (kanċer fis-sistema limfatika);
- disturbi fis-sistema immuni li jistgħu jaffettwaw lill-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala kundizzjoni magħrufa bħala sarkojdożi);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid (tirtogħod);
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta' smigħ, żanżin;
- taħbit tal-qalb irregolari;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- fluwidu eċċessiv madwar il-pulmun;
- infjammazzjoni tal-frixa;
- diffikultà biex tibla';
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- ċikatriċi;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;

- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):
- lewkimija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku u s-sindrome ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem);
- attakk tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat);
- fibrożi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba/tiċrita fl-imsaren);
- epatite (infjammazzjoni tal-fwied);
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji tal-ġilda);
- sindrome ta' Stevens-Johnson;
- edima fil-wiċċ (nefħa fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allerġiċi;
- raxx tal-ġilda infjammatorju;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefħa lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani-vjola bil-ħakk).

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli):
- limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T (tip ta' kanċer fid-demm rari);
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- Sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda;
- insuffiċjenza tal-fwied;
- aggravament ta' raxx tal-ġilda b'dgħufija fil-muskoli;
- żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel jew tifla tiegħek ikollom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel jew tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Hulio

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/ il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Hulio

– Is-sustanza attiva hi adalimumab.
– Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma monosodium glutamate, sorbitol, methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 – "Hulio fih sodium u sorbitol").

Kif jidher Hulio u l-kontenut tal-pakkett

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) fil-kunjetti huwa fornut bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ċara jew ftit opalixxenti, bla kulur sa isfar jagħti fil-kannella ta' 0.8 mL.

Il-kunjett ta' Hulio huwa kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku. Hulio hu fornut f'pakketti li fihom 1 jew 2 kaxex. Kull kaxxa fiha kunjett 1, siringa sterili għall-injezzjoni 1, labra sterili 1, adattur sterili tal-kunjett 1 u 2 tajjariet bl-alkoħol.

Hulio huwa disponibbli wkoll bħala siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass pass magħhom. It-tabib, l-infermier jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa tat-tifel/tifla tiegħek se juruk kif tipprepara l-injezzjoni u tagħtiha lit-tifel/tifla tiegħek. Huma se jgħidulek ukoll l-ammont preskritt (volum).

Tippruvax tinjetta lit-tifel/tifla tiegħek qabel ma tkun ċert li fhimt kif tagħmel dan. Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek stess jew minn persuna oħra, pereżempju membru tal-familja jew min jieħu ħsiebek.

Kull kunjett fih doża waħda ta' 40 mg ta' adalimumab.

Tħallat l-ebda mediċina oħra fl-istess siringa jew kunjett mas-soluzzjoni ta' Hulio.

Biex tgħinek tiftakar f'liema ġurnata jew ġranet għandu jiġi injettat Hulio, tista' tkun ta' għajnuna li tagħmel nota f'kalendarju jew fi djarju.

Qabel ma tibda

Kun ċert li taf l-ammont preskritt. Jekk ma tafux, IEQAF HAWN u staqsi lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.

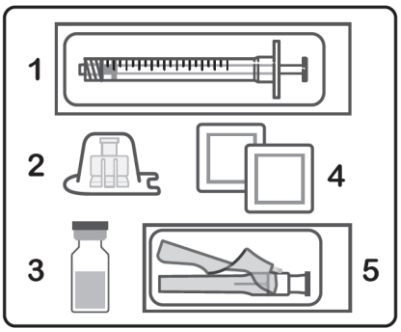
Sib post għall-kwiet b'wiċċ lixx, nadif u mdawwal sew fejn taħdem u iġbor l-affarijiet kollha li għandek bżonn biex tagħti l-injezzjoni.

Affarijiet li se jkollok bżonn:
- Kaxxa 1 ta' kunjett ta' Hulio għal użu pedjatriku
- Kontenitur 1 għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta (mhux inkluż fil-pakkett ta' Hulio)
- garża 1 jew tajjara 1 (mhux inklużi fil-pakkett ta' Hulio)

Jekk m'għandekx l-oġġetti kollha elenkati hawn fuq, staqsi lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Kif tipprepara l-injezzjoni ta' Hulio

Kull kaxxa b'kunjett wieħed ta' Hulio fiha:
- siringa 1 (1)
- adapter 1 tal-kunjett (2)
- kunjett 1 b'soluzzjoni ta' Hulio (3)
- 2 tajjariet bl-alkoħol (4)
- labra 1 (5)

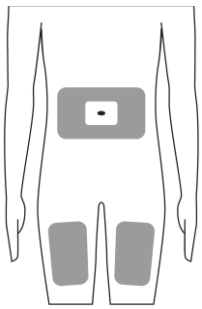


Pakketti ta' Hulio għandhom jinħażnu fi friġġ (bejn 2 u 8°C) sakemm ikun hemm bżonnhom.
- Oħroġ kaxxa b'kunjett wieħed mill-friġġ għal mill-inqas 30 minuta qabel għandek l-intenzjoni li tużaha biex tħalli l-kontenuti jilħqu temperatura tal-kamra. Jekk il-pakkett ta' Hulio fih kaxxa oħra li se tintuża għal injezzjoni fil-futur, erġa' poġġi l-pakkett ġol-friġġ immedjatament.
  - TUŻAX sorsi ta' sħana oħra, bħal microwave jew ilma sħun, biex issaħħan il-kunjett.
  - TPOĠĠIX il-kunjett lura fil-friġġ ġaladarba jkun laħaq it-temperatura tal-kamra.
- Iċċekkja d-data ta' meta jiskadi stampata fuq il-kunjett.
  - TUŻAX il-kunjett wara d-data ta' meta jiskadi.
- Iċċekkja li s-soluzzjoni fil-kunjett hija ċara, bla kulur u ma fihiex frak.
  - TUŻAX dan il-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra, ikun hemm bdil fil-kulur, jew jekk ikun fih xi frak.

Passi biex tinjetta

Segwi l-passi t'hawn taħt b'attenzjoni kull darba li tinjetta Hulio:

Pass 1 – Agħżel u pprepara sit tal-injezzjoni



Żaqq jew Koxox

Hulio huwa għal injezzjoni taħt il-ġilda. Għandu jiġi injettat fil-koxxa jew fiż-żaqq.

Għandek tibdel, b'sistema ta' ċiklu, is-sit tal-injezzjoni kull darba, u kull sit għandu jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mis-sit ta' qabel.

Jekk qed tinjetta fiż-żaqq, agħżel sit li jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra.

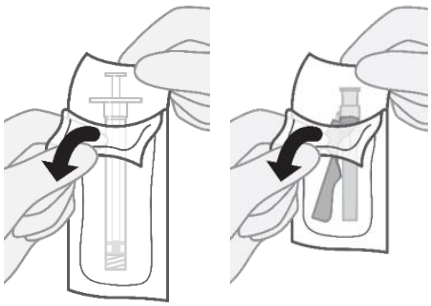
- TINJETTAX f'partijiet tal-ġilda li jkunu ħomor, ibsin, imbenġla, jew teneri.
- TINJETTAX ġo ċikatriċi (scars) jew stretch marks.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom il-psorjasi, TINJETTAX ġo kwalunkwe rqajja' tal-ġilda li jkunu mtellgħin, ħoxnin, ħomor, jew bil-qxur, jew leżjonijiet.
- TINJETTAX minn ġol-ħwejjeġ. Xammar kwalunkwe ħwejjeġ li jistgħu jinterfieru mas-sit tal-injezzjoni.

Pass 2 – Aħsel idejk

Aħsel idejk tajjeb bis-sapun u l-ilma.

Biex tipprepara d-doża ta' Hulio għall-injezzjoni

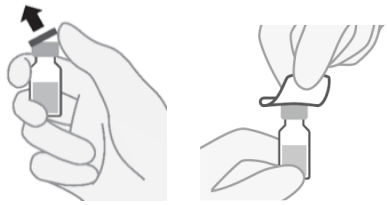
Pass 3 – Iftaħ parzjalment is-siringa u l-pakkett tal-labra



Qaxxar u iftaħ parzjalment il-pakkett tas-siringa mit-tarf l-iżjed qrib tal-istikka bajda tal-planġer. Qaxxar u iftaħ il-plastik trasparenti sakemm tikxef l-istikka bajda tal-planġer, imma TOĦROĠX is-siringa mill-pakkett.

Qaxxar u iftaħ parzjalment il-pakkett tal-labra mit-tarf l-iżjed qrib tal-parti safra li taqbad mas-siringa. Qaxxar u iftaħ il-plastik trasparenti sakemm tikxef il-parti safra, imma TOĦROĠX il-labra mill-pakkett.

Pass 4 – Neħħi l-għatu u imsaħ it-tapp tal-kunjett

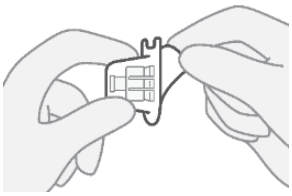


Faqqa' l-għatu abjad tal-plastik minn mal-kunjett sabiex tesponi t-tapp tal-kunjett.

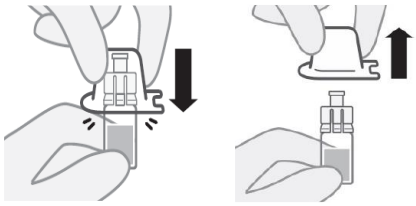
Użа waħda mit-tajjariet bl-alkoħol biex timsaħ it-tapp u mbagħad poġġi l-kunjett fuq wiċċ lixx.

- TMISSX it-tapp tal-kunjett wara li tkun imsaħtu bil-kuxxinetti bl-akoħol.

Pass 5 – Waħħal l-adattur tal-kunjett mal-kunjett



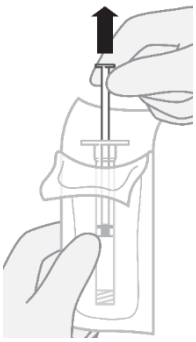
Qaxxar u iftaħ il-cover tal-pakkett tal-adapter tal-kunjett imma TOĦROĠX l-adapter mill-pakkett.



Waqt li l-adapter tal-kunjett għadu fil-pakkett trasparenti, waħħlu mat-tapp tal-kunjett billi tagħfas l-adattur fuq il-kunjett sakemm ifaqqa' f'postu.

Meta tkun ċert li l-adapter huwa mwaħħal mal-kunjett, neħħi l-pakkett.
Bil-mod poġġi l-kunjett mwaħħal mal-adapter fuq wiċċ lixx fejn qed taħdem. Oqgħod attent li ma twaqqgħux għal isfel.

Pass 6 – Iġbed il-planġer għal doża + 0.1 mL



Żomm il-pakkett tas-siringa u BIL-MOD iġbed l-istikka bajda tal-planġer 'il barra sa 0.1 mL aktar mid-doża preskritta (pereżempju, jekk id-doża preskritta hija 0.5 mL, iġbed l-istikka bajda tal-planġer sa 0.6 mL).
TIĠBIDX l-istikka bajda tal-planġer kompletament 'il barr mis-siringa.

- Jekk l-istikka bajda tal-planġer tinġibed kompletament 'il barra mis-siringa, armi s-siringa u kkuntattja lil min tak Hulio biex jibdililek. TIPPRUVAX terġa ddaħħal l-istikka bajda tal-planġer.

Pass 7 – Waħħal is-siringa mal-adattur tal-kunjett u agħfas l-istikka tal-planġer

Żomm is-siringa mil-parti fejn hemm il-marki tal-kejl u neħħiha mill-pakkett.

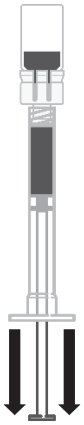
- IŻŻOMMX is-siringa mill-istikka bajda tal-planġer.

Daħħal il-ponta tas-siringa fl-adattur tal-kunjett u dawwarha favur l-arloġġ sakemm teħel sew u tkun soda.

- TISSIKAHX ħafna.

Imbotta l-istikka tal-planġer 'l isfel kemm jista' jkun. Dan il-punt huwa mportanti sabiex ikollok id-doża t-tajba.

Pass 8 – Iġbed il-planġer biex tiġbed doża + 0.1 mL

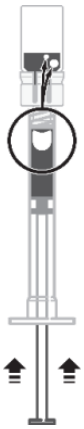


Żomm l-istikka tal-planġer magħfusa ’l isfel u dawwar is-siringa mqabbda u l-kunjett rashom ’l isfel.

BIL-MOD iġbed l-istikka tal-planġer biex tiġbed is-soluzzjoni ta’ Hulio għal ġos-siringa. Iġbed l-istikka tal-planġer ’il barra sa 0.1 mL aktar mid-doża preskritta (pereżempju, jekk id-doża preskritta hija 0.5 mL, iġbed l-istikka bajda tal-planġer sa 0.6 mL).

Inti ser tissettja il-volum tad-doża preskritta aktar ‘il quddiem.

Jekk ikun hemm bżieżaq tal-arja fis-siringa, agħfas l-istikka tal-planġer sakemm terġa’ tkun kemm jista’ jkun ’il ġewwa biex timbotta lis-soluzzjoni lura fil-kunjett.

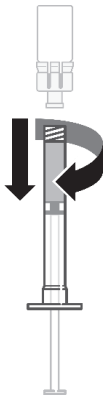


Irrepeti dan il-pass biex terġa’ tiġbed is-soluzzjoni lura fis-siringa, billi tiġbed l-istikka tal-planġer BIL-MOD.

Jekk terġa’ tara bżieżaq tal-arja fis-soluzzjoni, tista’ tirrepeti dan il-pass sa 3 darbiet.

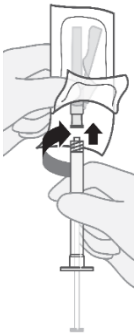
- IŻŻOMMX is-siringa mill-istikka tal-planġer.
- TĦAWWADX is-siringa.
- Jekk l-istikka bajda tal-planġer tinġibed kompletament ’il barra mis-siringa, armi s-siringa u kkuntattja lil min tak Hulio biex jibdililek. TIPPRUVAX terġa ddaħħal l-istikka bajda tal-planġer.

Pass 9 – Aqla’ s-siringa mill-adattur tal-kunjett u waħħal il-labra



Neħħi l-adattur tal-kunjett billi ddawwar is-siringa sakemm tinqala’.

- TMISSX il-ponta tas-siringa.
- IŻŻOMMX is-siringa mill-istikka bajda tal-planġer.

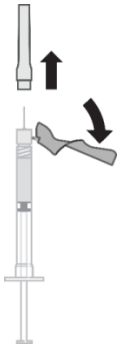


Waħħal il-labra mas-siringa billi ddaħħal il-ponta tas-siringa fil-parti safra li taqbad mas-siringa fuq il-labra. Dawwar is-siringa sakemm il-labra teħel sew u tkun soda.

- Ġaladarba s-siringa tkun weħlet sew mal-labra, neħħi l-pakkett trasparenti tal-labra.

Preparazzjoni tad-Doża

Pass 10 – Niżżel il-kappa roża tal-labra u neħħi l-għatu tal-labra



Żomm is-siringa bil-labra tipponta ’l fuq.
Niżżel il-kappa roża tal-labra u neħħi l-għatu tal-labra billi tiġbdu dritt ’il fuq. IDDAWWARX l-għatu tal-labra.

- TMISSX il-labra.
- TERĠAX TPOĠĠI l-għatu tal-labra fuq il-labra wara li jkun tneħħa.

Pass 11 – Iċċekkja u ssettja d-doża preskritta

Żomm is-siringa mal-livell t’għajnejk bil-labra tipponta ’l fuq biex tara l-ammont ta’ soluzzjoni b’mod ċar.
Erġa’ ċċekkja l-preskrizzjoni tat-tabib għall-ammont preskritt it-tajjeb.
Agħfas l-istikka tal-planġer bil-mod sakemm is-siringa jkun fiha l-ammont preskritt. Soluzzjoni żejda tista’ toħroġ mil-labra waqt li tkun qed tagħfas l-istikka tal-planġer. Oqgħod attent li s-soluzzjoni ma tisparax f’għajnejk.
Bil-mod poġġi s-siringa fuq wiċċ nadif u lixx.

- TIMSAĦX il-labra jew is-siringa.

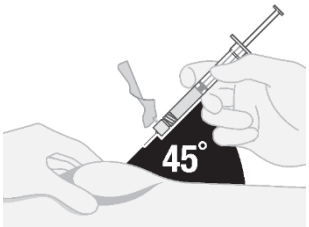
Biex tinjetta Hulio

Pass 12 – Kif tipprepara s-sit tal-injezzjoni

Imsaħ il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni magħżul b’tajjara bl-alkoħol.
- Stenna sakemm il-ġilda tinxef waħedha, tonfoħx biex tnixxifha.
- TERĠAX TMISS din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

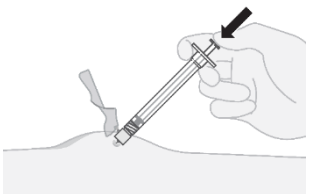
Pass 13 – Oqros is-sit tal-injezzjoni

Bil-mod oqros il-parti tal-ġilda li ġiet imnaddfa u żommha soda.



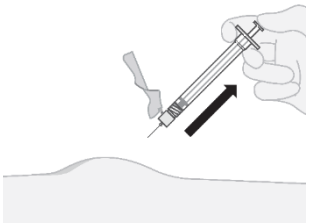
B’moviment qasir u mgħaġġel, imbotta l-labra kollha fil-ġilda f’angolu ta’ 45° mas-sit tal-injezzjoni.

Pass 14 – Agħfas il-planġer biex tinjetta s-soluzzjoni



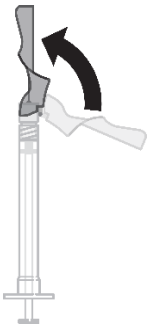
Itlaq il-ġilda li qed toqros.
Agħfas l-istikka bajda tal-planġer biex tinjetta s-soluzzjoni ta’ Hulio sakemm is-siringa tkun vojta.

Pass 15 – It-tmiem tal-injezzjoni, neħħi s-siringa, uża l-kappa tal-labra



Meta s-siringa tkun vojta, neħħi s-siringa u l-labra mill-ġilda. Wara l-injezzjoni, jekk ikun hemm ftit ħruġ ta' demm mis-sit tal-injezzjoni, agħfas fuq is-sit mingħajr saħħa b'garża jew tajjara għal ftit sekondi.

- TOGĦROKX il-post ta' l-injezzjoni.



Bil-mod għolli l-kappa roża tal-labra fuq il-labra u faqqagħha f'postha. Qiegħed is-siringa flimkien mal-labra mgħottija fuq il-wiċċ ta' fejn qed taħdem.

- TPOĠĠIX il-kappa trasparenti tal-labra fuq il-labra.

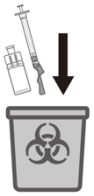
<u>Biex tarmi l-affarijiet li użajt</u>

Pass 16 – Armi s-siringa u l-labra

Kull kunjett, siringa, adattur tal-kunjett u labra għandhom jintużaw darba waħda biss. Dawn m'għandhom QATT jerġgħu jintużaw.

Poġġi s-siringa, labra, kunjett u adattur tal-kunjett użati f'kontenitur li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu wara l-użu.

- TARMIX il-kontenitur tal-affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu fiż-żibel tad-dar.
- TIRRIĊIKLAX il-kontenitur użat li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu tiegħek.
- Dejjem żomm dan il-kontenitur fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Armi l-oġġetti l-oħra kollha li użajt u l-pakketti vojta fil-borża tal-iskart normali tad-dar.



Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
adalimumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll kartuna ta' tfakkira tal-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti għandek tkun taf biha qabel tingħata Hulio u waqt il-kura b'Hulio. Żomm din il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent miegħek il-ħin kollu u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio tiegħek.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- din il-mediċina ġiet 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 kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Hulio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Hulio
3. Kif għandek tuża Hulio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Hulio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhu Hulio u għalxiex jintuża

Hulio fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (ta' difiża) tal-ġisem tiegħek.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' mard infjammatorju kif spjegati hawn taħt:
- artrite rewmatika;
- artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ;
- artrite relatata mal-entesite;
- ankylosing spondylitis;
- spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis;
- artrite psorijatika;
- psorjasi;
- hidradenitis suppurativa;
- il-marda ta' Crohn;
- kolite ulċerattiva;
- uveite mhux infettiva f'adulti u tfal.

Is-sustanza attiva f'Hulio, adalimumab, hija antikorp monoklonali. Antikorpi monoklonali huma proteini li jeħlu ma' mira speċifika fil-ġisem.
Il-mira ta' adalimumab hija proteina oħra msejħa l-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li hija involuta fis-sistema immunitarja (difiża) u hija preżenti f'livelli ogħla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Hulio jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dawn il-mard.

<u>Artrite rewmatika</u>

L-artrite rewmatika hi marda infjammatorja tal-ġogi.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' artrite rewmatika fl-adulti. Jekk għandek artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa, tista' għall-ewwel tingħata medicini oħra li jaffettwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Hulio għall-kura tal-artrite rewmatika tiegħek.

Hulio jista' jintuża wkoll għall-kura ta' artrite rewmatika attiva u progressiva severa mingħajr ma tkun ingħatat kura b'methotrexate qabel.

Hulio jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u jista' jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Ġeneralment, Hulio jintuża ma' methotrexate. Jekk it-tabib tiegħek jikkunsidra li methotrexate mhuwiex adattat, Hulio jista' jingħata waħdu.

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li s-soltu jidhru l-ewwel fit-tfulija.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura tal-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ fit-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 2 u 17-il sena u artrite relatata mal-entesite fit-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. Tista' l-ewwel tingħata mediċini oħra li jimmodifikaw il-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Hulio biex tikkura l-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ. jew artrite relatata mal-entesite.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis huma mard infjammatorju tal-ispina.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis fl-adulti. Jekk inti għandek ankylosing spondylitis jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis, għall-ewwel tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Hulio biex jitnaqqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Artrite Psorjatika

L-artrite psorijatika hija marda infjammatorja tal-ġogi assoċjata mal-psorjasi.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' artrite psorijatika fl-adulti. Hulio jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u jista' jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorjasi fl-adulti u fit-tfal

Psorijasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mgħottija bi qxur kulur il-fidda. Psorijasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġegħelhom jitfarrku, jeħxienu u jintrefgħu minn mas-sodda tad-difer li tista' tikkawża uġigħ. Huwa maħsub li psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immuni tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' psorjasi tal-plakka moderata sa severa fl-adulti. Hulio jintuża wkoll biex jittratta psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u l-adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li għalihom il-mediċini applikati lill-ġilda u t-trattament bid-dawl UV jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejħa 'acne inversa') hija marda infjammatorja tal-ġilda fit-tul u spiss bl-uġigħ. Sintomi jistgħu jinkludu noduli ratba (nefħa) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistaw inixxu materja. Taffettwa l-aktar komuni lil żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, l-abt, koxox ta' ġewwa, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u warrani. Ċikatriċi jistgħu jseħħu wkoll fiż-żoni affettwati.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' hidradenitis suppurativa fl-adulti, u f'adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq. Hulio jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li jkollok, u l-uġigħ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Inti tista' l-ewwel tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Hulio.

Il-marda ta' Crohn (Crohn's disease) fl-adulti u fit-tfal

Il-marda ta' Crohn (Crohn's disease) hija marda infjammatorja tal-imsaren.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura tal-marda ta' Crohn (Crohn's disease) fl-adulti, u fi tfal li għandhom bejn 6 u 17-il sena. Jekk inti tbati mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), inti tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Hulio biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda ta' Crohn (Crohn's disease) tiegħek.

Kolite ulċerattiva fl-adulti u t-tfal

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' kolite ulċerattiva fl-adulti u fit-tfal li għandhom minn 6 sa 17-il sena. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, inti tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Hulio biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-kolite ulċerattiva tiegħek.

Uveite mhux infettiva f'adulti u tfal

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li tolqot ċerti partijiet tal-għajn. Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis fil-vista u/jew il-preżenza ta' floaters fl-għajn (tikek suwed jew linji irqaq li jiċċaqalqu madwar il-kamp viżiv). Hulio jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta':
- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' wara tal-għajn.
- tfal u adolexxenti ta' bejn 2 u 17-il sena b'uveite kronika mhux infettiva li għandhom infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-għajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Hulio

Tużax Hulio

- Jekk int allerġiku għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandhek infezzjoni severa, inkluż tuberkuloži (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, tħossok għajjien, problemi tas-snien.
- Jekk tbati minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tuża Hulio.

Reazzjoni allerġika

Jekk ikollok reazzjonijiet allerġiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Hulio, u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (eż., ulċera fir-riġel), kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Hulio. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qed tirċiei l-kura b'Hulio, jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk iikollok indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkuloži, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji jew organiżmi oħra mhux tas-soltu li jikkawżaw infezzjonijiet u sepsis (avvelenament tad-demm). F'każijiet rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew ikollok problemi tas-snien. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda t-twaqqif temporanju ta' Hulio.

Tuberkulosi (TB)

- Peress li ġew irrappurtati każi ta' tuberkuloži f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, qabel tibda Hulio, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkuloži. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet ta' screening (pereżempju X- ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mniżżla fuq il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent tiegħek. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkuloži, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkuloži. It-tuberkuloži tista' tiżviluppa matul il-kura anki jekk inti rċivejt trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkuloži. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkuloži (sogħla persistenti, tnaqqis fil-piż, telqa, deni ħafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ivvjaġġar/infezzjoni rikorrenti

- Għid lit-tabib tiegħek jekk toqgħod jew se tivvjaġġa f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal istoplasmoži, kokkidijojdomikoži jew blastomikoži huma komuni.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet li jirrikorru minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-Epatite B

- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti ġġor il-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandek infezzjoni tal-HBV attiva jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdek l-HBV. It-tabib tiegħek se jittestjak għal HBV. Adalimumab jista' jerġa' jattiva infezzjoni tal-HBV f'nies li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk inti tkun qed tieħu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni tal-HBV tista' tpoġġilek ħajtek fil-periklu.

Età ta' aktar minn 65 sena

- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment waqt li qed tieħu Hulio. Int u t-tabib tiegħek għandkom toqogħdu attenti b'mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni

waqt li qed tiġi kkurat b'Hulio. Importanti li tinforma lit-tabib tiegħek jekk tara sintomi ta' infezzjonijiet bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew jekk ikollok xi problemi fis-snien.

Operazzjoni jew proċedura dentali

- Jekk inti se tagħmel xi operazzjoni jew se tagħmel xi intervent tas-snien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tieħu Hulio. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Hulio għal ftit żmien.

Mard li jaffettwaw il-*myelin* tan-nervituri

- Jekk tbati minn jew tiżviluppa mard li jaffettwa l-mijelina (marda li taffettwa s-saff ta' insulazzjoni madwar in-nervituri), bħal sklerosi multipla, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Hulio. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza sintomi bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċerti tilqim fihom forom ħajjin iżda mdgħajfa ta' batterji jew viruses li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet u m'għandhomx jingħataw waqt il-kura b'Hulio.
- Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel tirċievi kwalunkwe vaċċin.
- Huwa rrakkomandat li, jekk possibbli, it-tfal jingħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew il-kura b'Hulio.
- Jekk ingħatajt Hulio waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni ta' dan it-tip sa madwar ħames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu ta' Hulio waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tieħu xi vaċċin.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk tbati minn insuffiċjenza ħafifa tal-qalb u qed tingħata kura b'Hulio, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda, jew jiggravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefħa fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew li wieħed ikun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem jista' ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm li jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demm. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tibda titbenġel faċilment jew joħroġlok id-demm faċilment, jew tkun pallidu ħafna, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jieħdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukkaw t-TNFα. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li taqbadhom limfoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimija (kanċers li jaffettwaw iċ-ċelluli tad-demm u l-mudullun). Jekk tieħu Hulio jista' jikber ir-riskju li taqbdek limfoma, lewkimija, jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' limfoma aħrax u speċifiku ġie osservat f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-mediċini azathioprine jew mercaptopurine. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu azathioprine jew mercaptopurine ma' Hulio.

- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu adalimumab, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma. Jekk jitfaċċaw partijiet ġodda ta' ġilda bil-ħsara matul jew wara l-kura jew jekk marki jew partijiet bil-ħsara eżistenti jibdlu d-dehra tagħhom, għid lit-tabib tiegħek.
- Ġew irrappurtati każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ marda kronika assoċjata ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk inti tbati minn COPD, jew tpejjep ħafna, għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek dwar jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalik.

Tfal u adolexxenti

- Tagħtix Hulio lil tfal li għandhom artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u uveite kronika mhux infettiva li għandhom inqas minn sentejn.
- Tagħtix Hulio lil tfal li għandhom artrite relatata mal-entesite u l-marda ta' Crohn li għandhom inqas minn 6 snin.
- Tagħtix Hulio lil tfal li għandhom psorjasi tal-plakka li għandhom inqas minn 4 snin.
- Tagħtix Hulio lil tfal li għandhom hidradenitis suppurativa li għandhom inqas minn 12-il sena.
- Tużax is-siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg jekk dożi oħra li ma jkunux ta' 40 mg ikunu rakkomandati.

<u>Proċessi awtoimmuni</u>

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'adalimumab tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, deni, uġigħ fil-ġogi jew għejali huma persistenti u mingħajr spjegazzjoni.

Mediċini oħra u Hulio

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

M'għandekx tieħu Hulio ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept. Il-kombinazzjoni ta' Hulio u anakinra jew abatacept mhijiex irrakkomandata abbażi tar-riskju miżjud possibbli għal infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet serji u interazzjonijiet potenzjali farmakoloġiċi oħrajn. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Hulio jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti aġenti antirewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Tqala u treddigħ

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar kura b'Hulio.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar it-teħid ta' din il-mediċina.
- Hulio għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju ogħla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Hulio jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk inti tirċievi Hulio waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu ta' Hulio waqt it-tqala tiegħek, qabel mat-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

Sewqan u tħaddim ta' magni

Hulio jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq, tuża r-rota jew tħaddem magni. Jista' jkun hemm sensazzjoni li l-kamra qed iddur bik (vertigo) u disturbi fil-vista wara li tingħata Hulio.

Hulio fih sodium u sorbitol

Kull siringa mimlija għal-lest ta' Hulio fiha 38.2 mg sorbitol. Sorbitol hu sors ta' fructose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor jew jekk kellek dijanjosi ta' problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI, hereditary fructose intolerance), disturb ġenetiku rari li biha persuna ma tkunx tista' timmetabolizza l-fructose, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Barra minn hekk, dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull siringa mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Hulio

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Hulio jekk għandek bżonn doża differenti.

Adulti b'artrite rewmatika, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata lil adulti b'dawn il-kundizzjonijiet hija 40 mg adalimumab li jingħataw kull ġimagħtejn bħala doża waħda.

F'każ ta' artrite rewmatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Hulio. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhuwiex adattat, Hulio jista' jingħata waħdu.

Jekk inti tbati minn artrite rewmatika u ma tkunx qed tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Hulio, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ bl-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu minn 10 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti b'artrite relatata mal-entesite

Tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti bil-psorjasi

Id-doża li s-soltu tingħata għall-pazjenti adulti li jbatu mill-psorjasi hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'doża ta' 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, u li tinbeda wara li tgħaddi ġimgħa mid-doża inizjali. Għandek tibqa' tinjetta Hulio

sakemm qallek it-tabib tiegħek. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal jew adolexxenti bi psorjasi tal-plakka

Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg ġimgħa wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 40 mg, segwita b'40 mg ġimgħa wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti bi hidradenitis suppurativa

Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata għal hidradenitis suppurativa huwa ta' doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti b'doża ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara ġimgħatejn oħra, ikompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.

Huwa rrakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Adolexxenti b'hidradenitis suppurativa li għandhom bejn 12 u 17-il sena, li jiżnu mill-inqas 30 kg

Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew ġimgħa wara. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżidha għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Huwa rrakkomandat li t-tifel/tifla tiegħek jużaw likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Adulti bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease)

Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata għall-marda ta' Crohn (Crohn's disease) huwa ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu, segwit b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda minn ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' effett aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara, u wara din 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal jew adolexxenti bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease)

Tfal jew adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg:
Il-kors tad-dożaġġ tas-soltu huwa 40 mg fil-bidu, segwita b'20 mg ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tat-tifel jew it-tifla tiegħek jista' jagħti doża fil-bidu ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) segwita minn 40 mg ġimgħatejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Tfal jew adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar:
Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata huwa ta' 80 mg fil-bidu (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar

mgħaġġel, it-tabib tat-tifel jew it-tifla tiegħek jista' jagħti doża fil-bidu ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimgħatejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti li jeħtieġu doża inqas minn 40 mg għandhom jużaw 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest jew il-preżentazzjoni tal-kunjett ta' 40 mg ta' Hulio.

Adulti bil-kolite ulċerattiva

Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata lil adulti li għandhom kolite ulċerattiva hija ta' 160 mg fil-bidu (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara, u mbagħad 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti b'kolite ulċerattiva

Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu inqas minn 40 kg
Id-doża tas-soltu ta' Hulio hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg (bħala injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom ikomplu bid-doża preskritta tagħhom.

Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 40 kg jew aktar
Id-doża tas-soltu ta' Hulio hija doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita b'doża ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom ikomplu bid-doża preskritta tagħhom.

Adulti b'uveite mhux infettiva li taffettwa n-naħa ta' wara tal-għajn

Id-doża tas-soltu għall-adulti b'uveite mhux infettiva hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. Għandek tibqa' tinjetta Hulio sakemm qallek it-tabib tiegħek.

Fl-uveite mhux infettiva, kortikosterojdi jew mediċini oħrajn li jinfluwenzaw is-sistema immuni jistgħu jitkomplew waqt l-użu ta' Hulio. Hulio jista' jingħata wkoll waħdu.

Tfal u adolexxenti b'uveite kronika mhux infettiva

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 30 kg:
Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża rakkomandata tas-soltu.

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża rakkomandata tas-soltu.

Għal pazjenti li jiġu preskritti doża ta' inqas minn 40 mg, għandu jintuża Hulio 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest jew Hulio 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett (disponibbli mill-ispiżjar tiegħek).

Metodu u rotta ta' amministrazzjoni

Hulio jiġi injettat taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandek tinjetta Hulio huma pprovduti f'Istruzzjonijiet għall-użu.

Jekk tuża Hulio aktar milli suppost

Jekk bi żball tinjetta Hulio aktar frekwenti milli suppost, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek u spjega li ħadt aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra tal-mediċina, anke jekk tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Hulio

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Hulio, inti għandek tinjetta d-doża ta' Hulio li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad ħu d-doża ta' wara fil-ħin li inti suppost toħodha f'ġurnata normali, daqs li kieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Hulio

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Hulio għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li titwaqqaf il-kura.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ħafna mill-effetti sekondarji huma minn ħfief għal moderati. Madankollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu kura medika urġenti.

Effetti sekondarji jistgħu jitfaċċaw sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio.

Ikseb attenzjoni medika b'urġenza jekk tiżviluppa kwalunkwe wieħed mis-sinjali ta' reazzjoni allerġika jew insufficjenza tal-qalb li ġejjin:
- raxx sever, ħorriqija;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn jew fis-saqajn;
- diffikultà biex jieħu/tieħu n-nifs jew biex jibla'/tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn;
- jidhru pallidi, sturdament, deni persistenti, tbenġil jew ħruġ ta' demm faċli.

Għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- sinjali u sintomi ta' infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt li tagħmel pipi, tħossok dgħajjef jew għajjien, jew sogħla;

- sintomi ta' problemi fin-nervituri bħal tingiż, tnemmin, tara doppju jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn;
- sinjali ta' kanċer tal-ġilda bħal nefħa jew ferita miftuħa li ma tfiqlekx;
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma'disturbi tad-demm bħal deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, tkun pallidu.

Is-sinjali u sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b'adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk);
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni tas-sinus, pulmonite);
- riżultati ta' testijiet tad-demm anormali;
- uġigħ ta' ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);
- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fl-għadam jew fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):
- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demm u influwenza);
- infezzjonijiet intestinali (inkluża gastroenterite);
- infezzjonijiet fil-ġilda (li jinkludu iċ-ċellulite u ħruq ta' Sant'Antnin);
- infezzjonijiet fil-widnejn;
- infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jitilgħu meta wieħed ikollu riħ);
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva;
- infezzjoni fis-sistema urinarja;
- infezzjonijiet tal-fungu;
- infezzjonijiet fil-ġogi;
- tumuri beninni;
- tumur tal-ġilda;
- reazzjonijiet allerġiċi ħfief (li jinkludu allerġija assoċjata mal-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni jew nefħa tal-għajn/tebqet il-għajn;
- vertigo (tħoss il-kamra qed iddur bik);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;
- fwawar tal-ġilda;
- ematoma (ġbir ta' demm barra l-vini u l-arterji tad-demm);
- sogħla;
- ażżma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- indiġestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku;
- aċiditá/rifluss tal-aċidu;
- sindromu sicca (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- tbenġil;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- ħakk, infjammazzjoni tal-ġilda (li tinkludi ekżema);

- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ ta' l-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- psorjasi ġdida jew aggravament ta' psorjasi (ġilda ħamra u bi qxur);
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edima (nefħa);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbenġil;
- fejqan bil-mod ta' feriti.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):
- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkulosi u infezzjonijiet oħra li jfeġġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa);
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meninġite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn;
- infezzjonijiet tal-batterji;
- diverticulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira);
- limfoma (kanċer li jaffetwa s-sistema limfatika);
- melanoma;
- limfoma (kanċer fis-sistema limfatika);
- disturbi fis-sistema immuni li jistgħu jaffettwaw lill-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala kundizzjoni magħrufa bħala sarkojdożi);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid (tirtogħod);
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta' smigħ, żanżin;
- taħbit tal-qalb irregolari;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- fluwidu eċċessiv madwar il-pulmun;
- infjammazzjoni tal-frixa;
- diffikultà biex tibla';
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- ċikatriċi;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):
- lewkimija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku u s-sindrome ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem);
- attakk tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat);
- fibrożi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba/tiċrita fl-imsaren);

- epatite (infjammazzjoni tal-fwied);
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji tal-ġilda);
- sindrome ta' Stevens-Johnson;
- edima fil-wiċċ (nefħa fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allerġiċi;
- raxx tal-ġilda infjammatorju;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani-vjola bil-ħakk).

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli):
- limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T (tip ta' kanċer fid-demm rari);
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- Sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda;
- insuffiċjenza tal-fwied;
- aggravament ta' raxx tal-ġilda b'dgħufija fil-muskoli;
- żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Hulio

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/ il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

Ħażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (pereżempju meta tkun qed tivvjaġġa), Hulio siringa waħda mimlija għal-lest tista' tinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu massimu ta' 8 ġimgħat – kun ċert li tilqa' mid-dawl.
Ġaladarba toħroġha mill-friġġ u taħżinha f'temperatura tal-kamra, is-siringa **trid tintuża fi żmien 8 ġimgħat jew inkella tintrema,** anke jekk terġa titpoġġa fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta s-siringa tkun inħarġet għall-ewwel darba mill-friġġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek tarmiha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Hulio

– Is-sustanza attiva hi adalimumab.
– Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma monosodium glutamate, sorbitol, methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 – "Hulio fih sodium u sorbitol").

Kif jidher Hulio u l-kontenut tal-pakkett

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) fis-siringa mimlija għal-lest huwa fornut bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ċara jew ftit opalixxenti, bla kulur sa isfar jagħti fil-kannella ta' 0.8 ml.

Hulio siringa mimlija għal-lest hija magħmula minn siringa tal-plastik b'tapp u labra b'għatu tal-labra.
Kull pakkett fih 1, 2, 4 jew 6 siringi mimlija għal-lest b'2, 2, 4 jew 6 tajjariet bl-alkoħol.
Kull pakkett fih 1, 2, 4 jew 6 siringi mimlija.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Hulio huwa disponibbli wkoll bħala kunjett għall-użu pedjatriku jew pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass pass magħhom. It-tabib, l-infermier jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa tiegħek l-ewwel se juruk kif tinjetta Hulio siringa mimlija għal-lest. Staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk hemm xi ħaġa li ma tifhimx.

Tippruvax tinjetta lilek innifsek qabel ma tkun ċert li fhimt kif tipprepara u tagħti l-injezzjoni. Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek stess jew minn persuna oħra, pereżempju membru tal-familja jew min jieħu ħsiebek.

Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba waħda biss u fiha doża waħda ta' 40 mg adalimumab.

Tħallatx is-soluzzjoni ta' Hulio ma' xi mediċina oħra.

Biex tgħinek tiftakar f'liema ġurnata jew ġranet tal-ġimgħa għandu jiġi injettat Hulio, tista' tkun ta' għajnuna li tagħmel nota f'kalendarju jew fi djarju.

Qabel ma tibda

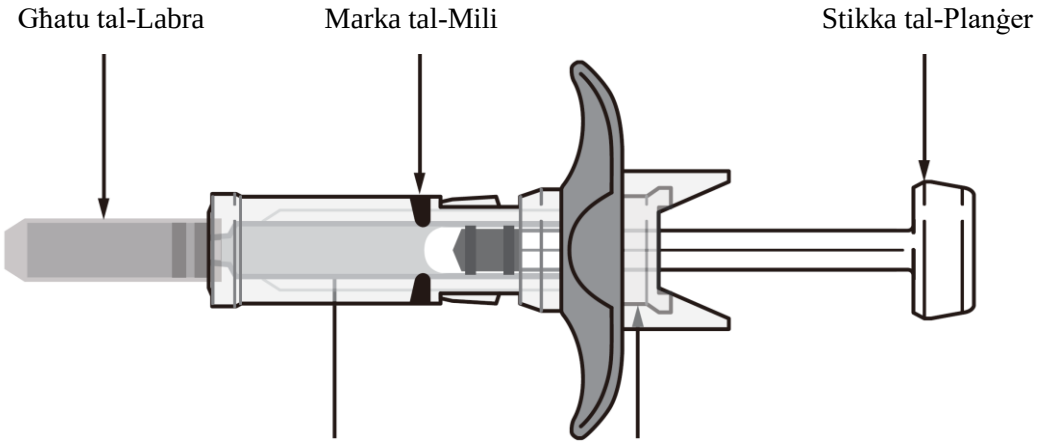
Sib post għall-kwiet b'wiċċ lixx, nadif u mdawwal sew fejn taħdem u iġbor l-affarijiet kollha li għandek bżonn biex tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jew tirċievi l-injezzjoni.

Affarijiet li se jkollok bżonn:
- siringa 1 mimlija għal-lest
- tajjara 1 bl-alkoħol (mhux inkluż fil-pakkett ta' Hulio)
- kontenitur 1 għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta (mhux inkluż fil-pakkett ta' Hulio)
- garża 1 jew tajjara 1 (mhux inklużi fil-pakkett ta' Hulio)

Jekk m'għandekx l-oġġetti kollha, staqsi lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Kif tipprepara s-siringa mimlija għal-lest

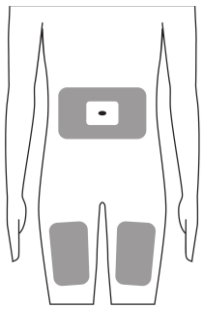
Is-siringi mimlija għal-lest għandhom jinħażnu fil-friġġ (bejn 2°C sa 8°C).
- Oħroġ siringa mimlija għal-lest waħda mill-friġġ għal mill-inqas 30 minuta qabel għandek l-intenzjoni li tużaha biex tħalli l-kontenuti jilħqu temperatura tal-kamra.
  - TUŻAX sorsi ta' sħana oħra, bħal microwave jew ilma sħun, biex issaħħan is-siringa.
  - TPOĠĠIX is-siringa lura fil-friġġ ġaladarba tkun laħqet it-temperatura tal-kamra.
- Iċċekkja d-data ta' meta tiskadi stampata fuq is-siringa.
  - TUŻAX is-siringa wara d-data ta' meta tiskadi.
- Iċċekkja s-siringa biex taċċerta li l-mediċina qiegħda fil-livell tal-Marka tal-Mili jew qribha (jista' jkollok bżonn iċċaqlaqha bil-mod biex tara l-likwidu), u li l-likwidu huwa ċar, bla kulur u ma fihx frak.
  - TUŻAX is-siringa jekk il-mediċina mhix qrib il-Marka tal-Mili.
  - TUŻAX is-siringa jekk il-likwidu jkun imċajpar, ikun hemm bdil fil-kulur, jew jekk ikun fih xi frak.



Passi biex tinjetta

Segwi l-passi t'hawn taħt b'attenzjoni kull darba li tinjetta Hulio siringa mimlija għal-lest:

Pass 1 – Agħżel u pprepara sit tal-injezzjoni



Addome jew Koxox

Hulio siringa mimlija għal-lest hi għal injezzjoni taħt il-ġilda. Għandha tiġi injettata fil-koxxa jew fl-addome.

Għandek tibdel, b'sistema ta' ċiklu, is-sit tal-injezzjoni kull darba, u kull sit għandu jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mis-sit ta' qabel.

Jekk qed tinjetta fl-addome, agħżel sit li jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra.

- TINJETTAX f'partijiet tal-ġilda li jkunu ħomor, ibsin, imbenġla, jew teneri.
- TINJETTAX ġo ċikatriċi (scars) jew stretch marks.
- Jekk għandek il-psorjasi, TINJETTAX ġo kwalunkwe rqajja' tal-ġilda li jkunu mtellgħin, ħoxnin, ħomor, jew bil-qxur, jew leżjonijiet.
- TINJETTAX minn ġol-ħwejjeġ. Xammar kwalunkwe ħwejjeġ li jistgħu jinterferixxu mas-sit tal-injezzjoni.

Pass 2 – Aħsel idejk

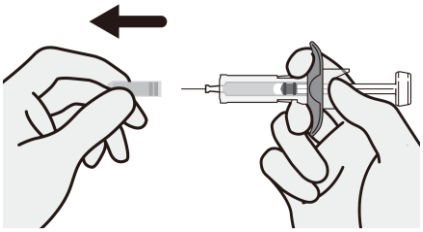
Aħsel idejk bis-sapun u l-ilma.

Pass 3 – Ipprepara s-sit tal-injezzjoni

Imsaħ il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni magħżul b'tajjara bl-alkoħol.

- Stenna sakemm tinxef waħedha, tonfoħx biex tnixxifha.
- TERĠAX TMISS din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

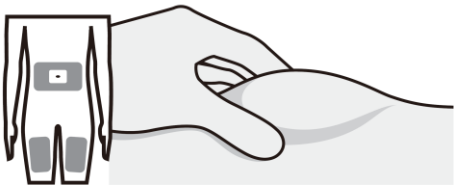
Pass 4 – Neħħi l-għatu tal-labra



Iġbed il-kappa tal-labra biex tneħħiha mis-siringa. Jistgħu joħorġu xi ftit taqtiriet tal-likwidu mil-labra. Dan huwa normali. Huwa wkoll normali li tara bżieżaq tal-arja.

- TNEĦĦIX il-kappa tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.
- IDDAWWARX u TGĦAWWIĠX il-kappa tal-labra waqt li tkun qed tneħħiha, billi dan jista' jagħmel ħsara lil-labra.
- TMISSX jew TIĠBIDX il-planġer fl-ebda ħin.
- TERĠAX tpoġġi l-għatu fuq il-libra, u TMISSX il-labra b'subgħajk, u TĦALLIX il-labra tmiss ma' xi ħaġa.
- TOĦROĠX kwalunkwe bżieżaq tal-arja.
- TUŻAX is-siringa mimlija għal-lest jekk twaqqagħha wara li tneħħi l-għatu.

Pass 5 – Oqros u żomm is-sit tal-injezzjoni



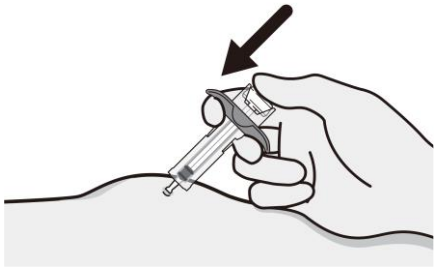
Oqros is-sit tal-injezzjoni bil-mod biex toħloq parti mtellgħa, u żomm dik il-parti sew.

Pass 6 – Daħħal il-labra fis-sit tal-injezzjoni

B'moviment qasir u mgħaġġel, daħħal il-labra fis-sit, f'angolu ta' 45° mas-sit tal-injezzjoni.

Oqgħod attent li ddaħħal il-labra b'tali mod li ma tinjettax fis-swaba' tiegħek li qed iżommu s-sit tal-injezzjoni.

Pass 7 – Injetta Hulio

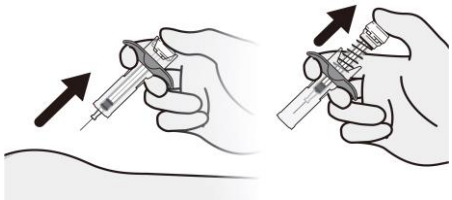


Wara li l-labra tkun iddaħħlet kompletament, erħi s-sit li qed toqros.

Bil-mod agħfas il-planġer kompletament 'l isfel sakemm **il-mediċina kollha tiġi injettata** u s-siringa tkun vojta.

- Jekk il-planġer ma jingħafasx kompletament 'l isfel, il-karatteristika tas-sigurtà ma tattivax wara biex tgħatti l-labra.
- IĊĊAQLAQX, TILWIX, U DDAWWARX is-siringa waqt l-injezzjoni.

Pass 8 – It-tmiem tal-injezzjoni, neħħi s-siringa



Iġbed is-siringa ’l barra mis-sit tal-injezzjoni fl-istess angolu li daħħaltha u itlaq subgħajk il-kbir mill-planġer.

Kull siringa mimlija għal-lest għandha karatteristika tas-sigurtà, din se tinġibed u tgħatti l-labra wara li jintelaq il-planġer. Jekk il-labra ma tinġibidx, b’attenzjoni poġġi s-siringa użata fil-kontenitur ta’ oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta biex tevita li tkorri.

Wara l-injezzjoni, jekk ikun hemm ftit ħruġ ta’ demm mis-sit tal-injezzjoni, agħfas fuq il-ġilda mingħajr saħħa b’garża jew tajjara għal ftit sekondi – TĦOKKX is-sit tal-injezzjoni. Jekk ikun hemm bżonn, għatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk.

Pass 9 – Armi s-siringa u l-għatu

Armi s-siringa u l-għatu użati f’kontenitur approvat għar-rimi ta’ oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta.

Iċċekkja mal-fornitur fil-qasam tas-saħħa tiegħek għal istruzzjonijiet dwar kif għandek tarmi kif suppost kontenitur maħsub għar-rimi ta’ oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta mimli.

- TERĠAX tuża s-siringa.
- TERĠAX tpoġġi l-għatu fuq il-labra.
- TARMIX il-kontenitur tal-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta fiż-żibel tad-dar.
- TIRRIĊIKLAX il-kontenitur użat li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu tiegħek.
- Dejjem żomm il-kontenitur fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
adalimumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll kartuna ta' tfakkira tal-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti għandek tkun taf biha qabel tingħata Hulio u waqt il-kura b'Hulio. Żomm din il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent miegħek il-ħin kollu u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio tiegħek.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- din il-mediċina ġiet 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 kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Hulio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Hulio
3. Kif għandek tuża Hulio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Hulio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhu Hulio u għalxiex jintuża

Hulio fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (ta' difiża) tal-ġisem tiegħek.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' mard infjammatorju kif spjegati hawn taħt:
- artrite rewmatika;
- artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ;
- artrite relatata mal-entesite;
- ankylosing spondylitis;
- spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis;
- artrite psorijatika;
- psorjasi;
- hidradenitis suppurativa;
- il-marda ta' Crohn;
- kolite ulċerattiva;
- uveite mhux infettiva f'adulti u tfal.

Is-sustanza attiva f'Hulio, adalimumab, hija antikorp monoklonali. Antikorpi monoklonali huma proteini li jeħlu ma' mira speċifika fil-ġisem.
Il-mira ta' adalimumab hija proteina oħra msejħa l-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li hija involuta fis-sistema immunitarja (difiża) u hija preżenti f'livelli ogħla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Hulio jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dawn il-mard.

<u>Artrite rewmatika</u>

L-artrite rewmatika hi marda infjammatorja tal-ġogi.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' artrite rewmatika fl-adulti. Jekk għandek artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa, għall-ewwel tista' tingħata medicini oħra li jaffettwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Hulio għall-kura tal-artrite rewmatika tiegħek.

Hulio jista' jintuża wkoll għall-kura ta' artrite rewmatika attiva u progressiva severa mingħajr ma tkun ingħatat kura b'methotrexate qabel.

Hulio jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u jista' jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Ġeneralment, Hulio jintuża ma' methotrexate. Jekk it-tabib tiegħek jikkunsidra li methotrexate mhuwiex adattat, Hulio jista' jingħata waħdu.

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li s-soltu jidhru l-ewwel fit-tfulija.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura tal-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ fit-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 2 u 17-il sena u artrite relatata mal-entesite fit-tfal u l-adolexxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. Tista' l-ewwel tingħata mediċini oħra li jimmodifikaw il-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Hulio biex tikkura l-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ. jew artrite relatata mal-entesite.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis huma mard infjammatorju tal-ispina.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis fl-adulti. Jekk inti għandek ankylosing spondylitis jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis, għall-ewwel tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Hulio biex jitnaqqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Artrite Psorjatika

L-artrite psorijatika hija marda infjammatorja tal-ġogi assoċjata mal-psorjasi.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' artrite psorijatika fl-adulti. Hulio jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u jista' jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorjasi fl-adulti u fit-tfal

Psorijasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mgħottija bi qxur kulur il-fidda. Psorijasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġegħelhom jitfarrku, jeħxienu u jintrefgħu minn mas-sodda tad-difer li tista' tikkawża uġigħ. Huwa maħsub li psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immuni tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' psorjasi tal-plakka moderata sa severa fl-adulti. Hulio jintuża wkoll biex jittratta psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u l-adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li għalihom il-mediċini applikati lill-ġilda u t-trattament bid-dawl UV jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejħa 'acne inversa') hija marda infjammatorja tal-ġilda fit-tul u spiss bl-uġigħ. Sintomi jistgħu jinkludu noduli ratba (nefħa) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistaw inixxu materja. Taffettwa l-aktar komuni lil żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, l-abt, koxox ta' ġewwa, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u warrani. Ċikatriċi jistgħu jseħħu wkoll fiż-żoni affettwati.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' hidradenitis suppurativa fl-adulti, u f'adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq. Hulio jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li jkollok, u l-uġigħ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Inti tista' l-ewwel tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Hulio.

Il-marda ta' Crohn (Crohn's disease) fl-adulti u fit-tfal

Il-marda ta' Crohn (Crohn's disease) hija marda infjammatorja tal-imsaren.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura tal-marda ta' Crohn (Crohn's disease) fl-adulti, u fi tfal li għandhom bejn 6 u 17-il sena. Jekk inti tbati mill-marda ta' Crohn (Crohn's disease), inti tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Hulio biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda ta' Crohn (Crohn's disease) tiegħek.

Kolite ulċerattiva fl-adulti u t-tfal

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta' kolite ulċerattiva fl-adulti u fit-tfal li għandhom minn 6 sa 17-il sena. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, inti tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Hulio biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-kolite ulċerattiva tiegħek.

Uveite mhux infettiva f'adulti u tfal

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li tolqot ċerti partijiet tal-għajn. Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis fil-vista u/jew il-preżenza ta' floaters fl-għajn (tikek suwed jew linji irqaq li jiċċaqalqu madwar il-kamp viżiv). Hulio jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Hulio huwa intenzjonat għall-kura ta':
- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' wara tal-għajn.
- tfal u adolexxenti ta' bejn 2 u 17-il sena b'uveite kronika mhux infettiva li għandhom infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-għajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Hulio

Tużax Hulio

- Jekk int allerġiku għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandhek infezzjoni severa, inkluż tuberkuloži (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, tħossok għajjien, problemi tas-snien.
- Jekk tbati minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tuża Hulio.

Reazzjoni allerġika

Jekk ikollok reazzjonijiet allerġiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Hulio, u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (eż., ulċera fir-riġel), kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Hulio. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qed tirċiei l-kura b'Hulio, jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk iikollok indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkuloži, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji jew organiżmi oħra mhux tas-soltu li jikkawżaw infezzjonijiet u sepsis (avvelenament tad-demm). F'każijiet rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew ikollok problemi tas-snien. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda t-twaqqif temporanju ta' Hulio.

Tuberkulosi (TB)

- Peress li ġew irrappurtati każi ta' tuberkuloži f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, qabel tibda Hulio, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkuloži. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet ta' screening (pereżempju X- ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mniżżla fuq il-kartuna ta' tfakkira tal-pazjent tiegħek. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkuloži, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkuloži. It-tuberkuloži tista' tiżviluppa matul il-kura anki jekk inti rċivejt trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkuloži. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkuloži (sogħla persistenti, tnaqqis fil-piż, telqa, deni ħafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ivvjaġġar/infezzjoni rikorrenti

- Għid lit-tabib tiegħek jekk toqgħod jew se tivvjaġġa f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal istoplasmoži, kokkidijojdomikoži jew blastomikoži huma komuni.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet li jirrikorru minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-Epatite B

- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti ġġor il-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandek infezzjoni tal-HBV attiva jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdek l-HBV. It-tabib tiegħek se jittestjak għal HBV. Adalimumab jista' jerġa' jattiva infezzjoni tal-HBV f'nies li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk inti tkun qed tieħu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, attivazzjoni mill-ġdid ta' infezzjoni tal-HBV tista' tpoġġilek ħajtek fil-periklu.

Età ta' aktar minn 65 sena

- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment waqt li qed tieħu Hulio. Int u t-tabib tiegħek għandkom toqogħdu attenti b'mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni

waqt li qed tiġi kkurat b'Hulio. Importanti li tinforma lit-tabib tiegħek jekk tara sintomi ta' infezzjonijiet bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew jekk ikollok xi problemi fis-snien.

Operazzjoni jew intervent tas-snien

- Jekk inti se tagħmel xi operazzjoni jew se tagħmel xi intervent tas-snien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tieħu Hulio. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Hulio għal ftit żmien.

Mard li jaffettwaw il-*myelin* tan-nervituri

- Jekk tbati minn jew tiżviluppa mard li jaffettwa l-mijelina (marda li taffettwa s-saff ta' insulazzjoni madwar in-nervituri), bħal sklerosi multipla, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Hulio. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza sintomi bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċerti tilqim fihom forom ħajjin iżda mdgħajfa ta' batterji jew viruses li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet u m'għandhomx jingħataw waqt il-kura b'Hulio.
- Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel tirċievi kwalunkwe vaċċin.
- Huwa rrakkomandat li, jekk possibbli, it-tfal jingħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew il-kura b'Hulio.
- Jekk ingħatajt Hulio waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni ta' dan it-tip sa madwar ħames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu ta' Hulio waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tieħu xi vaċċin.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk tbati minn insuffiċjenza ħafifa tal-qalb u qed tingħata kura b'Hulio, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda, jew jiggravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefħa fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew li wieħed ikun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem jista' ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm li jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demm. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tibda titbenġel faċilment jew joħroġlok id-demm faċilment, jew tkun pallidu ħafna, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jieħdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukkaw t-TNFα. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li taqbadhom limfoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimija (kanċers li jaffettwaw iċ-ċelluli tad-demm u l-mudullun). Jekk tieħu Hulio jista' jikber ir-riskju li taqbdek limfoma, lewkimija, jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' limfoma aħrax u speċifiku ġie osservat f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-mediċini azathioprine jew mercaptopurine. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu azathioprine jew mercaptopurine ma' Hulio.

- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu adalimumab, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma. Jekk jitfaċċaw partijiet ġodda ta' ġilda bil-ħsara matul jew wara l-kura jew jekk marki jew partijiet bil-ħsara eżistenti jibdlu d-dehra tagħhom, għid lit-tabib tiegħek.
- Ġew irrappurtati każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ marda kronika assoċjata ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk inti tbati minn COPD, jew tpejjep ħafna, għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek dwar jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalik.

Proċessi awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'adalimumab tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, deni, uġigħ fil-ġogi jew għejali huma persistenti u mingħajr spjegazzjoni.

Tfal u adolexxenti

- Tagħtix Hulio lil tfal li għandhom artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u uveite kronika mhux infettiva li għandhom inqas minn sentejn.
- Tagħtix Hulio lil tfal li għandhom artrite relatata mal-entesite u l-marda ta' Crohn li għandhom inqas minn 6 snin.
- Tagħtix Hulio lil tfal li għandhom psorjasi tal-plakka li għandhom inqas minn 4 snin.
- Tagħtix Hulio lil tfal li għandhom hidradenitis suppurativa li għandhom inqas minn 12-il sena.
- Tużax il-pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg jekk dożi oħra li ma jkunux ta' 40 mg ikunu rrakkomandati.

Mediċini oħra u Hulio

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

M'għandekx tieħu Hulio ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept. Il-kombinazzjoni ta' Hulio u anakinra jew abatacept mhijiex irrakkomandata abbażi tar-riskju miżjud possibbli għal infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet serji u interazzjonijiet potenzjali farmakoloġiċi oħrajn. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Hulio jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti aġenti antirewmatiċi li jaffettwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Tqala u treddigħ

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar kura b'Hulio.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar it-teħid ta' din il-mediċina.
- Hulio għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju ogħla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Hulio jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk inti tirċievi Hulio waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu ta' Hulio waqt it-tqala tiegħek, qabel mat-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

Sewqan u tħaddim ta' magni

Hulio jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq, tuża r-rota jew tħaddem magni. Jista' jkun hemm sensazzjoni li l-kamra qed iddur bik (vertigo) u disturbi fil-vista wara li tingħata Hulio.

Hulio fih sodium u sorbitol

Kull pinna mimlija għal-lest ta' Hulio fiha 38.2 mg sorbitol. Sorbitol hu sors ta' fructose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor jew jekk kellek dijanjosi ta' problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI, hereditary fructose intolerance), disturb ġenetiku rari li biha persuna ma tkunx tista' timmetabolizza l-fructose, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

Barra minn hekk, dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pinna mimlija għal-lest, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Hulio

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Hulio jekk għandek bżonn doża differenti.

<u>Adulti b'artrite rewmatika, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis</u>

Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata lil adulti b'dawn il-kundizzjonijiet hija 40 mg adalimumab li jingħataw kull ġimagħtejn bħala doża waħda.

F'każ ta' artrite rewmatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Hulio. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhuwiex adattat, Hulio jista' jingħata waħdu.

Jekk inti tbati minn artrite rewmatika u ma tkunx qed tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Hulio, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal u żgħażagħ bl-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ</u>

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu minn 10 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal u adolexxenti b'artrite relatata mal-entesite</u>

Tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Adulti bil-psorjasi</u>

Id-doża li s-soltu tingħata għall-pazjenti adulti li jbatu mill-psorjasi hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'doża ta' 40 mg li tingħata ġimgħa iva u

ġimgħa le, u li tinbeda wara li tgħaddi ġimgħa mid-doża inizjali. Għandek tibqa' tinjetta Hulio sakemm qallek it-tabib tiegħek. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal jew adolexxenti bi psorjasi tal-plakka

Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa anqas minn 30 kg:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg ġimgħa wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 40 mg, segwita b'40 mg ġimgħa wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti bi hidradenitis suppurativa

Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata għal hidradenitis suppurativa huwa ta' doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti b'doża ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara ġimgħatejn oħra, kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.

Huwa rrakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Adolexxenti b'hidradenitis suppurativa li għandhom bejn 12 u 17-il sena, li jiżnu mill-inqas 30 kg

Id-doża rakkomandata ta' Hulio hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew ġimgħa wara. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżidha għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Huwa rrakkomandat li t-tifel/tifla tiegħek jużaw likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Adulti bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease)

Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata għall-marda ta' Crohn (Crohn's disease) huwa ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu, segwit b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda minn ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' effett aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara, u wara din 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal jew adolexxenti bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease)

Tfal jew adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg:
Il-kors tad-doża tas-soltu huwa 40 mg adalimumab fil-bidu, segwita b'20 mg ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħti doża fil-bidu ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) segwita minn 40 mg ġimgħatejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Tfal jew adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar:
Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata huwa ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu, segwita b'40 mg ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħti doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimgħatejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti li jeħtieġu doża inqas minn 40 mg għandhom jużaw 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest jew il-preżentazzjoni tal-kunjett ta' 40 mg ta' Hulio.

Adulti bil-kolite ulċerattiva

Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata lil adulti li għandhom kolite ulċerattiva hija ta' 160 mg fil-bidu (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara, u mbagħad 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti b'kolite ulċerattiva

Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu inqas minn 40 kg
Id-doża tas-soltu ta' Hulio hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg (bħala injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom ikomplu bid-doża preskritta tagħhom.

Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 40 kg jew aktar
Id-doża tas-soltu ta' Hulio hija doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita b'doża ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Pazjenti li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom ikomplu bid-doża preskritta tagħhom.

Adulti b'uveite mhux infettiva li taffettwa n-naħa ta' wara tal-għajn

Id-doża tas-soltu għall-adulti b'uveite mhux infettiva hija doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. Għandek tibqa' tinjetta Hulio sakemm qallek it-tabib tiegħek.

Fl-uveite mhux infettiva, kortikosterojdi jew mediċini oħrajn li jinfluwenzaw is-sistema immuni jistgħu jitkomplew waqt l-użu ta' Hulio. Hulio jista' jingħata wkoll waħdu.

Tfal u adolexxenti b'uveite kronika mhux infettiva

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 30 kg:
Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża rakkomandata tas-soltu.

Tfal u adolexxenti minn 2 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar:
Id-doża ta' Hulio li s-soltu tingħata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża rakkomandata tas-soltu.

Għal pazjenti li jiġu preskritti doża ta' inqas minn 40 mg, għandu jintuża Hulio 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest jew Hulio 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett (disponibbli mill-ispiżjar tiegħek).

Metodu u rotta ta' amministrazzjoni

Hulio jiġi injettat taħt il-ġilda (b'injezzjoni għal taħt il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandek tinjetta Hulio huma pprovduti f'Istruzzjonijiet għall-użu.

Jekk tuża Hulio aktar milli suppost

Jekk bi żball tinjetta Hulio aktar frekwenti milli suppost, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek u spjega li ħadt aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra tal-mediċina, anke jekk tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Hulio

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Hulio, injetta d-doża ta' Hulio li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad ħu d-doża ta' wara fil-ħin li inti suppost toħodha f'ġurnata normali, daqslikieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Hulio

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Hulio għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li titwaqqaf il-kura.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Ħafna mill-effetti sekondarji huma minn ħfief għal moderati. Madankollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu kura medika urġenti.

Effetti sekondarji jistgħu jitfaċċaw sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni ta' Hulio.

Ikseb attenzjoni medika b'urġenza jekk tiżviluppa kwalunkwe wieħed mis-sinjali ta' reazzjoni allerġika jew insuffiċjenza tal-qalb li ġejjin:
- raxx sever, ħorriqija;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn jew fis-saqajn;
- diffikultà biex jieħu/tieħu n-nifs jew biex jibla'/tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn;
- jidhru pallidi, sturdament, deni persistenti, tbenġil jew ħruġ ta' demm faċili.

Għid lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- sinjali u sintomi ta' infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt li tagħmel pipi, tħossok dgħajjef jew għajjien, jew sogħla;
- sintomi ta' problemi fin-nervituri bħal tingiż, tnemmin, tara doppju jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn;
- sinjali ta' kanċer tal-ġilda bħal nefħa jew ferita miftuħa li ma tfiqlekx;
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma'disturbi tad-demm bħal deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, tkun pallidu.

Is-sinjali u sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b'adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk);
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni tas-sinus, pulmonite);
- riżultati ta' testijiet tad-demm anormali;
- uġigħ ta' ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);
- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fl-għadam jew fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):
- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demm u influwenza);
- infezzjonijiet intestinali (inkluża gastroenterite);
- infezzjonijiet fil-ġilda (li jinkludu iċ-ċellulite u ħruq ta' Sant'Antnin);
- infezzjonijiet fil-widnejn;
- infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jitilgħu meta wieħed ikollu riħ);
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva;
- infezzjoni fis-sistema urinarja;
- infezzjonijiet tal-fungu;
- infezzjonijiet fil-ġogi;
- tumuri beninni;
- tumur tal-ġilda;
- reazzjonijiet allerġiċi ħfief (li jinkludu allerġija assoċjata mal-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni jew nefħa tal-għajn/tebqet il-għajn;
- vertigo (tħoss il-kamra qed iddur bik);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;
- fwawar tal-ġilda;
- ematoma (ġbir ta' demm barra l-vini u l-arterji tad-demm);
- sogħla;
- ażżma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- indiġestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku;
- aċiditá/rifluss tal-aċidu;
- sindromu sicca (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);

- tbenġil;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- ħakk, infjammazzjoni tal-ġilda (li tinkludi ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ ta' l-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- psorjasi ġdida jew aggravament ta' psorjasi (ġilda ħamra u bi qxur);
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edima (nefħa);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbenġil;
- fejqan bil-mod ta' feriti.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):
- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkulosi u infezzjonijiet oħra li jfeġġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa);
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meninġite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn;
- infezzjonijiet tal-batterji;
- diverticulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira);
- melanoma;
- limfoma (kanċer fis-sistema limfatika);
- disturbi fis-sistema immuni li jistgħu jaffettwaw lill-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala kundizzjoni magħrufa bħala sarkojdożi);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid (tirtogħod);
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta' smigħ, żanżin;
- taħbit tal-qalb irregolari;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- fluwidu eċċessiv madwar il-pulmun;
- infjammazzjoni tal-frixa;
- diffikultà biex tibla';
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- ċikatriċi;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna):
- lewkimija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku u s-sindrome ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem);
- attakk tal-qalb (il-qalb tieqaf tħabbat);

- fibroži fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba/tiċrita fl-imsaren);
- epatite (infjammazzjoni tal-fwied);
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji tal-ġilda);
- sindrome ta' Stevens-Johnson;
- edima fil-wiċċ (nefħa fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allerġiċi;
- raxx tal-ġilda infjammatorju;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefħa lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani-vjola bil-ħakk).

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli):
- limfoma epatosplenika taċ-Ċelluli T (tip ta' kanċer fid-demm rari);
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- Sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda;
- insuffiċjenza tal-fwied;
- aggravament ta' raxx tal-ġilda b'dgħufija fil-muskoli;
- żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Hulio

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/ il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Ħażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (pereżempju meta tkun qed tivvjaġġa), Hulio pinna waħda mimlija għal-lest tista' tinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu massimu ta' 8 ġimgħat – kun ċert li tilqa' mid-dawl.
Ġaladarba toħroġha mill-friġġ u taħżinha f'temperatura tal-kamra, il-pinna **trid tintuża fi żmien 8 ġimgħat jew inkella tintrema,** anke jekk terġa titpoġġa fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta il-pinna tkun inħarġet għall-ewwel darba mill-friġġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek tarmiha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Hulio

– Is-sustanza attiva hi adalimumab.
– Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma monosodium glutamate, sorbitol, methionine, polysorbate 80, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 – "Hulio fih sodium u sorbitol").

Kif jidher Hulio u l-kontenut tal-pakkett

Hulio 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'pinna mimlija għal-lest huwa fornut bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ċara jew ftit opalixxenti, bla kulur sa isfar jagħti fil-kannella ta' 0.8 mL.

Hulio pinna mimlija għal-lest hija magħmula mill-plastik b'tapp u labra b'għatu tal-labra.
Kull pakkett fih 1, 2, 4 jew 6 pinen mimlija għal-lest b'2, 2, 4 jew 6 tajjariet bl-alkoħol.
Kull pakkett fih 1, 2, 4 jew 6 pinen mimlija għal-lest.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Hulio huwa disponibbli wkoll bħala kunjett għall-użu pedjatriku jew siringa mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
L Irlanda
D13 R20R

Manifattur

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass pass magħhom. It-tabib, l-infermier jew professjonist ieħor tal-kura tas-saħħa tiegħek l-ewwel se juruk kif tinjetta Hulio pinna mimlija għal-lest. Staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk hemm xi ħaġa li ma tifhimx.

Tippruvax tinjetta lilek innifsek qabel ma tkun ċert li fhimt kif tipprepara u tagħti l-injezzjoni. Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek stess jew minn persuna oħra, pereżempju membru tal-familja jew min jieħu ħsiebek.

Kull pinna mimlija għal-lest għandha tintuża darba waħda biss u fiha doża waħda ta' 40 mg adalimumab.

Tħallatx is-soluzzjoni ta' Hulio ma' xi mediċina oħra.

Biex tgħinek tiftakar f'liema ġurnata jew ġranet tal-ġimgħa għandu jiġi injettat Hulio, tista' tkun ta' għajnuna li tagħmel nota f'kalendarju jew fi djarju.

Qabel ma tibda

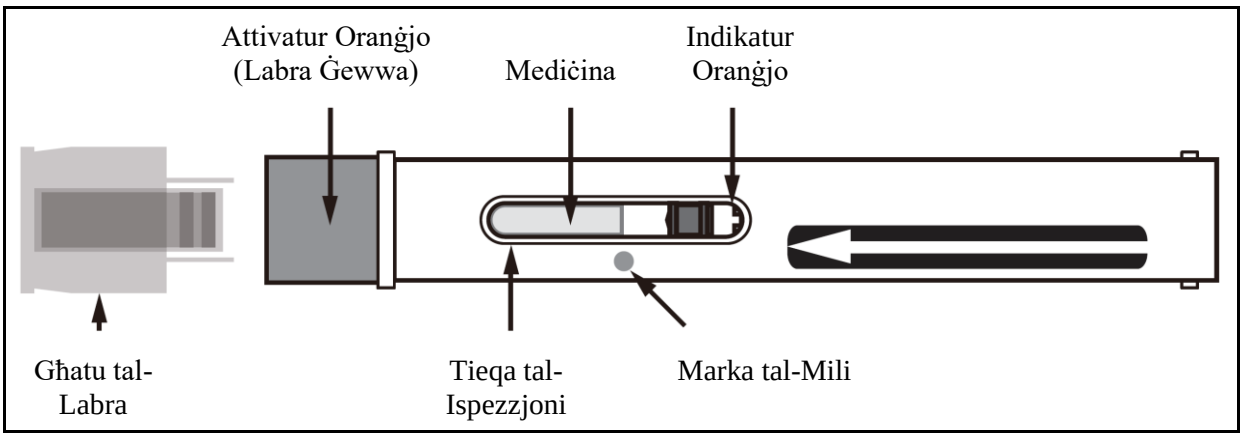
Sib post għall-kwiet b'wiċċ lixx, nadif u mdawwal sew fejn taħdem u iġbor l-affarijiet kollha li għandek bżonn biex tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jew tirċievi l-injezzjoni.

Affarijiet li se jkollok bżonn:
- 1 pinna mimlija għal-lest
- tajjara 1 bl-alkoħol (mhux inkluż fil-pakkett ta' Hulio)
- kontenitur 1 għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta (mhux inkluż fil-pakkett ta' Hulio)
- garża 1 jew tajjara 1 (mhux inklużi fil-pakkett ta' Hulio)

Jekk m'għandekx l-oġġetti kollha elenkati hawn fuq, staqsi lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Kif tipprepara l-pinna mimlija għal-lest

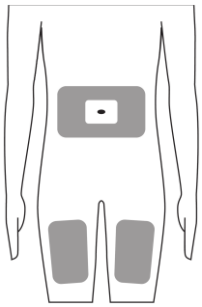
Il-pinen mimlija għal-lest għandhom jinħażnu fil-friġġ (bejn 2°C sa 8°C).
- Oħroġ pinna waħda mill-friġġ għal mill-inqas 30 minuta qabel għandek l-intenzjoni li tużaha biex tħalli l-kontenuti jilħqu temperatura tal-kamra.
  - TUŻAX sorsi ta' sħana oħra, bħal microwave jew ilma sħun, biex issaħħan il-pinna.
  - TPOĠĠIX il-pinna lura fil-friġġ ġaladarba tkun laħqet it-temperatura tal-kamra.
- Iċċekkja d-data ta' meta tiskadi stampata fuq il-pinna.
  - TUŻAX il-pinna wara d-data ta' meta tiskadi.
- Iċċekkja t-tieqa tal-ispezzjoni biex taċċerta li l-mediċina qiegħda fil-livell tal-Marka tal-Mili jew qribha (jista' jkollok bżonn iċċaqlaqha bil-mod biex tara dan), u li l-likwidu huwa ċar, bla kulur u ma fihx frak.
  - TUŻAX il-pinna jekk il-mediċina mhix qrib il-Marka tal-Mili.
  - TUŻAX il-pinna jekk il-likwidu jkun imċajpar, ikun hemm bdil fil-kulur, jew jekk ikun fih xi frak.



Passi biex tinjetta

Segwi l-passi t'hawn taħt b'attenzjoni kull darba li tinjetta Hulio pinna mimlija għal-lest:

Pass 1 – Agħżel u pprepara sit tal-injezzjoni



Żaqq jew Koxox

Hulio pinna mimlija għal-lest hi għal injezzjoni taħt il-ġilda. Għandha tiġi injettata fil-koxxa jew fiż-żaqq.

Għandek tibdel, b'sistema ta' ċiklu, is-sit tal-injezzjoni tiegħek kull darba, u kull sit għandu jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mis-sit ta' qabel.

Jekk qed tinjetta fiż-żaqq, agħżel sit li jkun mill-inqas 5 cm 'il bogħod miż-żokra.

- TINJETTAX f'partijiet tal-ġilda li jkunu ħomor, ibsin, imbenġla, jew teneri.
- TINJETTAX ġo ċikatriċi (scars) jew stretch marks.
- Jekk għandek il-psorjasi, TINJETTAX ġo kwalunkwe rqajja' tal-ġilda li jkunu mtellgħin, ħoxnin, ħomor, jew bil-qxur, jew leżjonijiet.
- TINJETTAX minn ġol-ħwejjeġ. Xammar kwalunkwe ħwejjeġ li jistgħu jinterfieru mas-sit tal-injezzjoni.

Pass 2 – Aħsel idejk

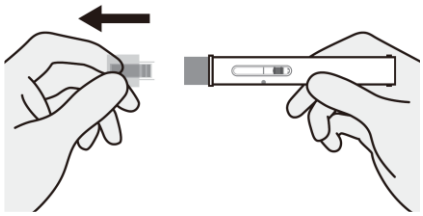
Aħsel idejk bis-sapun u l-ilma.

Pass 3 – Kif tipprepara s-sit tal-injezzjoni

Imsaħ il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni magħżul b'tajjara bl-alkoħol.

- Stenna sakemm tinxef waħedha, tonfoħx biex tnixxifha.
- TERĠAX TMISS din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

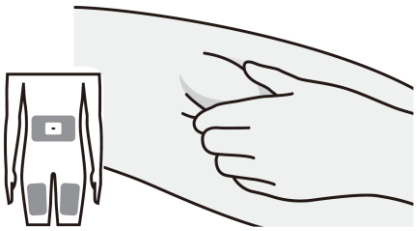
Pass 4 – Neħħi l-għatu tal-pinna



Iġbed l-għatu tal-labra biex tneħħih mill-pinna. Jistgħu joħorġu xi ftit taqtiriet tal-likwidu mil-labra. Dan huwa normali. Huwa wkoll normali li tara bżieżaq tal-arja.

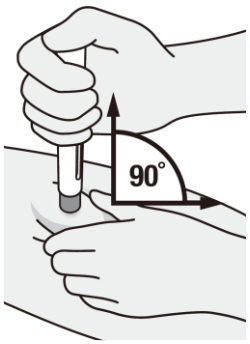
- TNEĦĦIX l-għatu tal-labra sakemm tkun lest biex tinjetta.
- Iġbed l-għatu tal-labra biex tneħħih mill-pinna, IDDAWWARX l-għatu.
- TERĠAX tpoġġi l-għatu fuq il-libra, u TMISSX il-labra b'subgħajk, u TĦALLIX il-labra tmiss ma' xi ħaġa.
- TMISSX l-Attivatur Oranġjo b'subgħajk (dan huwa minn fejn toħroġ il-labra).
- TUŻAX il-pinna jekk twaqqagħha fuq wiċċ iebes. Il-komponenti fil-pinna jistgħu jkunu nkisru.
- TUŻAX il-pinna jekk l-għatu tal-labra jkun nieqes jew mhux magħluq tajjeb.

Pass 5 – Oqros u żomm is-sit tal-injezzjoni



Oqros is-sit tal-injezzjoni bil-mod biex toħloq parti mtellgħa, u żomm dik il-parti sew.

Pass 6 – Poġġi l-pinna f'postha

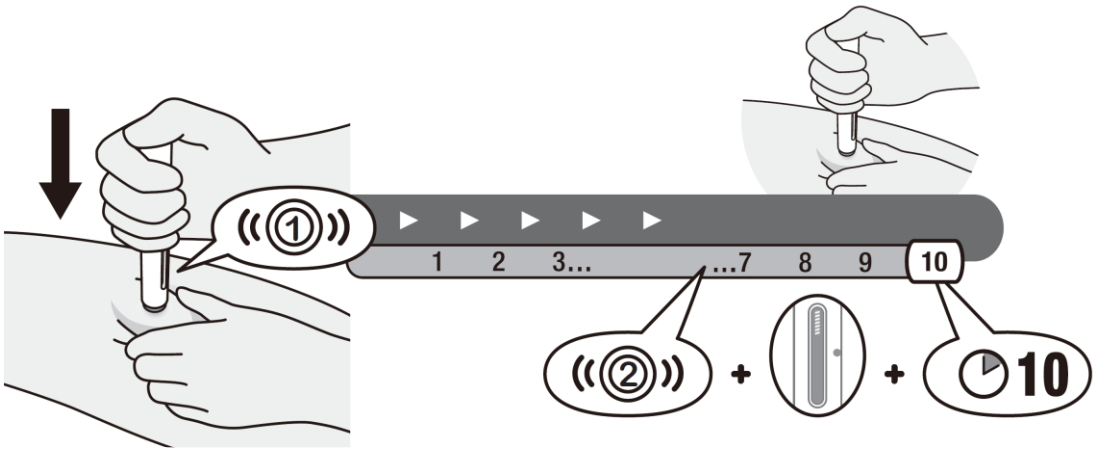


Poġġi t-tarf tal-pinna fejn hemm l-Attivatur Oranġjo fuq is-sit tal-injezzjoni.

Żomm il-pinna f'angolu ta' 90° mas-sit tal-injezzjoni, b'tali mod li tista' tara t-Tieqa tal-Ispezzjoni.

Oqgħod attent li tpoġġi l-pinna b'tali mod li ma tinjettax fis-swaba' tiegħek li qed iżommu s-sit tal-injezzjoni.

Pass 7 – Ibda l-injezzjoni
Pass 8 – Żomm ’l isfel sat-tieni “KLIKK” u għal 10 sekondi



Pass 7

Imbotta b’mod sod il-pinna ’l isfel mas-sit tal-injezzjoni biex tattiva l-Attivatur Oranġjo u tibda l-injezzjoni.

Kompli żommha ’l isfel wara li tisma’ l-ewwel “KLIKK”. Din l-ewwel “KLIKK” timmarka l-bidu tal-injezzjoni.

Fit-Tieqa tal-Ispezzjoni, l-Indikatur Oranġjo javvanza biex juri l-progress tal-injezzjoni.

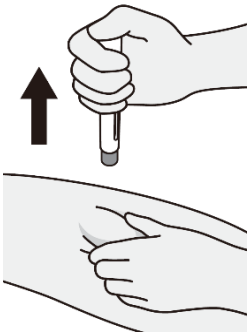
- IĊĊAQLAQX, TILWIX, U DDAWWARX il-pinna waqt l-injezzjoni.

Pass 8

Kompli żomm il-pinna ’l isfel mas-sit tal-injezzjoni sakemm tiġri waħda mill-affarijiet li ġejjin, jew kollha kemm huma:

- Tinstema’ t-tieni “KLIKK”,
- jgħaddu 10 sekondi,
- l-Indikatur Oranġjo waqaf u mblokka t-Tieqa tal-Ispezzjoni kompletament.

Pass 9 – It-tmiem tal-injezzjoni, neħħi l-pinna



Iġbed il-pinna mill-ewwel mis-sit tal-injezzjoni.

Wara l-injezzjoni, jekk ikun hemm ftit ħruġ ta’ demm mis-sit tal-injezzjoni, agħfas fuq il-ġilda mingħajr saħħa b’garża jew tajjara għal ftit sekondi – TĦOKKX is-sit tal-injezzjoni. Jekk ikun hemm bżonn, għatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk.

Pass 10 – Armi l-pinna u l-għatu

Armi l-pinna u l-għatu użati f'kontenitur approvat għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta.

Iċċekkja mal-fornitur fil-qasam mediku tiegħek għal istruzzjonijiet dwar kif għandek tarmi kif suppost kontenitur maħsub għar-rimi ta' oġġetti ppuntati mimli.

- TERĠAX tuża l-pinna.
- TERĠAX tpoġġi l-għatu fuq il-labra.
- TARMIX il-kontenitur tal-affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu fiż-żibel tad-dar.
- TIRRIĊIKLAX il-kontenitur użat li fih jintremew affarijiet bil-ponta u li jaqtgħu tiegħek.
- Dejjem żomm dan il-kontenitur fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.