ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Imraldi 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.

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

Kull pinna mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.8 mL fiha 40 mg adalimumab.

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali fih 20.0 mg ta' sorbitol.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)
Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatika

Imraldi, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għat-:

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

Imraldi jista' jingħata waħdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tat-trattament 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 imkejjel permezz ta' *X-ray*, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Imraldi meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa indikat għall-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, f'pazjenti li għandhom sentejn jew aktar, li ma kellhomx rispons kif mistenni għal kura b'mediċini anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (DMARDs – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*). Imraldi 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). Użu ta' adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relata mal-entesite

Imraldi 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).

Spondiloartrite assjali

Spondilite bl-ankilożi (AS – ankylosing spondylitis)

Imraldi huwa indikat għall-kura ta' adulti bi spondiloartrite assjali severa li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw kura konvenzjonali.

Spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Imraldi huwa indikat għall-kura ta' adulti li jbatu minn spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS imma b'sinjali oġġettivi għoljin ta' infjammazzjoni minn CRP elevata u/jew MRI, li ma kellhomx rispons adegwat jew ma jittolerawx il-mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Artrite Psorjatika

Imraldi huwa indikat għall-kura ta' artrite psorjatika attiva u progressiva f'adulti meta r-rispons tagħhom għal mediċini anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard, inkluż methotrexate, ma jkunx adegwat.

Ġie ppruvat li, f'pazjenti li jbatu minn sottotipi poliartikulari simetriċi ta' din il-marda (ara sezzjoni 5.1), adalimumab inaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-ġogi periferali kif imkejjel permezz ta' *X-ray*, u jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorjasi

Imraldi huwa indikat għall-trattament ta' psorijasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa, f'pazjenti adulti li huma kandidati għal terapija sistemika.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka kronika severa fi tfal u adoloxxenti minn 4 snin 'il fuq u li kellhom rispons mhux adegwat għal, jew huma kandidati mhux xierqa għal terapiji topiċi u fototerapewtiċi.

Idradenite suppurativa (HS – *hidradenitis suppurativa*)

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' idradenite suppurativa (acne inversa) attiva minn moderata sa severa fl-adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'il fuq b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali ta' HS sistemika (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Il-marda Crohn (*Crohn*'s *disease*)

Imraldi huwa indikat għal trattament tal-marda Crohn attiva minn moderata sa severa, f'pazjenti adulti, li, minkejja terapija sħiħa u adegwata li jkunu ingħataw b'xi *corticosteroid* u/jew b'xi immunosoppressiv, xorta ma kellhomx rispons; jew li huma intolleranti għal, jew għandhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

Il-marda Crohn (Crohn's diease) fit-tfal

Imraldi huwa indikat għat-trattament tal-marda attiva ta' Crohn (Crohn's diease) minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin 'il fuq) li ma kellhomx rispons kif mistenni 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

Imraldi huwa indikat għal trattament ta' kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw kura konvenzjonali li tinkludi kortikosteroidi u 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew f'pazjenti li għandhom intolleranza jew kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Imraldi 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

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

Uveite pedjatrika

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' uveite pedjatrika anterjuri kronika mhux infettiva f'pazjenti minn sentejn li kellhom rispons inadegwat għal jew li mhumiex tolleranti għat-terapija konvenzjonali, jew li fihom it-terapija konvenzjonali mhix adattata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Imraldi għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjosi u fit-trattament ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Imraldi. L-oftalmologi huma avżati biex jikkonsultaw ma' speċjalista xierqa qabel ma jinbeda t-trattament b'Imraldi (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti kkurati b'Imraldi għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ xieraq fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Imraldi 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'Imraldi, terapiji konkomitanti oħra (eż., kortikosterojdi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Artrite rewmatika

Id-doża ta’ Imraldi rakkomandata 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’Imraldi.

Il-glukokortikojdi, saliċilati u mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs), jew mediċini analġeżiċi jistgħu jitkomplew waqt il-kura b’Imraldi. Rigward it-teħid flimkien ta’ Imraldi ma’ mediċini anti-rewmatiċi minbarra methotrexate li jaffettwaw il-proċess tal-mard, ara sezzjoni 4.4 u 5.1.

Meta Imraldi jingħata bħala trattament waħdu, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-doża ta’ adalimumab għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Id-dejta disponibbli tissuġġerixxi li r-rispons kliniku huwa normalment milħuq fi żmien 12-il ġimgħa ta’ trattament. It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid f’każ li pazjent li ma jirrispondix f’dan il-perjodu ta’ żmien.

Twaqqif tad-doża

Jista’ jkun hemm bżonn li d-doża titwaqqaf, bħal pereżempju qabel xi intervent kirurġiku jew xi infezzjoni serja.

Minn tgħarif li għandna jidher li jekk jerġa’ jingħata adalimumab wara li jkun twaqqaf għal 70 ≥ġurnata jew aktar, dan iwassal għall-istess rispons kliniku u profil ta’ sigurtà li jixbah lil dak ta’ qabel ma twaqqfet id-doża.

Spondilite bl-ankiloża, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta’ AS (ankylosing spondylitis) u artrite psorjatika.

Id-doża ta’ Imraldi rakkomandata għal pazjenti li jbatu minn spondilite bl-ankiloża, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta’ AS u għal pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, hija ta’ 40 mg adalimumab li tittieħed bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta’ injezzjoni taħt il-ġilda.

L-informazzjoni li għandna tindika, li s-soltu, ir-rispons kliniku jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta’ trattament. Wieħed għandu jirrikonsidra jekk għandhiex titkompla t-terapija f’każ ta’pazjent li ma jkunx irrisponda f’dan il-perjodu ta’ żmien.

Psorijasi

Id-doża ta’ Imraldi rakkomandata 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-perjodu.

Wara aktar minn 16-il ġimgħa, pazjenti b’rispons mhux adegwat għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-doża għal 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-doża tista’ sussegwentement tiġi mnaqqsa għal 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Idradenite suppurativa

Ir-reġimen tad-doża ta' Imraldi rakkamondata għal pazjenti adulti b'idradenite suppurativa (HS) hija inizjalment ta' 160 mg f'Jum 1 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti minn 80 mg żewġ ġimgħat wara f'Jum 15 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda). Ġimagħtejn wara (Jum 29) kompli b'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'Imraldi jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża likwidu topiku antisettiku għall-ħasil fuq il-leżjonijiet HS tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Imraldi.

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

Jekk it-trattament għandu jiġi interrott, Imraldi 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).

Il-marda Crohn (Crohn's disease)

Id-dożaġġ rakkomandat biex tinbeda l-kura b'Imraldi fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda ta' Crohn (*Crohn's disease*) b'attività moderata sa severa, huwa ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwiti b'40 mg f'ġimgħa 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel għat-terapija, il-programm ta' kura b'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' effetti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun ogħla.

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

Waqt il-kura ta' manteniment, il-kortikosterojdi jistgħu jitnaqqsu ftit ftit b'mod konformi mal-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenifikaw minn żieda fid-doża għal 40 mg Imraldi 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 li titkompla 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.

Kolite ulċerattiva

Id-doża inizjali ta' Imraldi rakkomandata għal pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva minn moderata sa severa, hija ta' 160 mg mogħtija 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 t-trattament tal-bidu, id-doża rakkomandata hi ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'injezzjoni għal taħt il-ġilda.

Waqt trattament ta' manteniment kortikosterojdi jistgħu jitnaqqsu bil-mod b'mod konformi mal-linji gwida tal-prattika klinika.

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

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

Uveite

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi għal pazjenti adulti b'uveite hija doża inizjali ta' 80 mg, segwita b'40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara li tibda l-ewwel doża. Hemm esperjenza limitata fil-bidu tat-trattament b'Imraldi waħdu. It-trattament b'Imraldi jista' jinbeda flimkien ma' kortikosterojdi u/jew ma' aġenti immunomodulatorji oħrajn li mhumiex bijoloġiċi. Kortikosterojdi konkomitanti jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħux jingħataw b'mod konformi mal-prattika klinika li tibda ġimagħtejn wara li jkun beda it-trattament b'Imraldi.

Huwa rakkomandat li l-benefiċċju u r-riskju tat-trattament li jitkompla għal perjodu ta' żmien twil għandu jiġi evalwat fuq bażi annwali (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

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

Is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi huma disponibbli biss f'doża ta' 40 mg. Għalhekk, is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi ma jistgħux jingħataw lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas mid-doża sħiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw preżentazzjonijiet oħrajn li joffru dik l-għażla.

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

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

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

Tabella 1. Doża ta' Imraldi 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 jintlaħaq fi 12-il ġimgħa ta' kura. It-tkomplija tal-kura għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid f'pazjenti li ma wrewx titjib f'dan iż-żmien.

Għal din l-indikazzjoni ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relatata mal-Entesite

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom 6 snin jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 2). Imraldi jingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 2. Doża ta' Imraldi għal pazjenti b'artrite relatata mal-entesite

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.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

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

Tabella 3. Doża ta' Imraldi 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' 20 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża.
≥ 30 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b' 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara ġimgħa li tibda 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'Imraldi huwa indikat, 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.

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

M'hemm l-ebda provi kliniċi b'adalimumab f'pazjenti adolexxenti b'HS. Il-pożoloġija ta' adalimumab f'dawn il-pazjenti ġiet iddeterminata minn immudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi hi ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita minn 40 mg kull ġimagħtejn li tibda minn ġimgħa 1 permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

F'pazjenti adolexxenti b'rispons mhux adegwat għal Imraldi 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 il-kura b'Imraldi jekk ikun meħtieġ. Huwa rrakkomandat li l-pazjent għandu juża antisettiku topiku fuq il-leżjonijiet tal-HS tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Imraldi.

Terapija kontinwa wara 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjent bl-ebda titjib f'dan il-perjodu ta' żmien.

Jekk it-trattament jiġi interrott, Imraldi 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 fis-sezzjoni 5.1).

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal b'età inqas minn 12-il sena f'din l-indikazzjoni.

Il-marda Crohn (Crohn's disease) fit-tfal

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi f'pazjenti bil-marda Crohn *(Crohn's Disease)* li għandhom minn 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 4). Imraldi jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 4. Doża ta' Imraldi għal pazjenti pedjatriċi bil-marda Crohn *(Crohn's disease)*

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 ta' doża ogħla tal-bidu, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 80 mg f'ġimgħa 0 and 40 mg f' ġimgħa 2	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	• 80 mg f'ġimgħa u 40 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 ta' doża ogħla tal-bidu, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 160 mg f'ġimgħa 0 and 80 mg f'ġimgħa 2	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

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

F'każ li pazjent ma jirrispondix sa ġimgħa 12, wieħed għandu jerġa' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

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

Kolite ulċerattiva fit-tfal

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

Tabella 5. Doża ta' Imraldi 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 żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata)	• 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

* Pazjenti pedjatriċi li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu Imraldi 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' Imraldi fit-tfal b'età inqas minn 6 snin f'din l-indikazzjoni.

Imraldi jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentazzjonijiet differenti skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Artrite Psorjatika u spondiloartrite assjali li jinkludi spondilite bl-ankiloż

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal għal indikazzjonijiet ta' spondilite bl-ankiloż u artrite psorjatika.

Uveite pedjatrika

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi f'pazjenti pedjatriċi b'uveite li għandhom sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 6). Imraldi tittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

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

Tabella 6. Doża ta' Imraldi 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'Imraldi, 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 tagħrif kliniku dwar l-użu ta' doża kbira tal-bidu ta' adalimumab fit-tfal ta' < 6 snin (ara sezzjoni 5.2).

M'hemmx użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal ta' inqas minn sentejn 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).

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Siringa mimlija għal-lest u pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg huma disponibbli għal pazjenti li għandhom bżonn doża sħiħa ta' 40 mg.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attivi 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

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat-TNF huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji. Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' jżid 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'Imraldi. Minħabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tieħu sa erba' xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perjodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b'Imraldi 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 *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis*, jew *blastomycosis*, ir-riskji u l-benefiċċji tat-terapija b'Imraldi għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda l-kura (ara Infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn).

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura b'Imraldi, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib u għandhom jgħaddu minn evalwazzjoni dianjostika sħiħa. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, it-teħid ta' Imraldi 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' Imraldi 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' medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis ikkawżati minn batterji, myco-batterji, fungus invażiv, 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 assoċjati mal-infezzjonijiet.

Tuberkulosi

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

Qabel tinbeda l-kura b'Imraldi, 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' Tfakkira 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'Imraldi 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'Imraldi, u skont rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulosi għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel ma tinbeda l-kura b'Imraldi 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 kkurati bi adalimumab. Uħud mill-pazjenti li b'suċċess rċevew kura għat-tuberkulosi attiva reġgħu żviluppaw tuberkulosi fl-istess waqt li kienu qegħdin jiġu kkurati b'adalimumab.

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

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 sintomi ta' deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, telf tal-piż, ixoqq l-għaraq għalihom, sogħla, li-jkollhom diffikultà biex jieħdu n-nifs, u/jew ikollhom infiltrati fil-pulmun jew sintomi serji oħra ta' mard sistemiku flimkien ma' jew mingħajr xokk konkomitanti, għandha tigi kkunsidrata infezzjoni fungali invażiva u l-amministrazzjoni ta' Imraldi 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.

Riattivazzjoni ta’ Epatite B

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 pożittivi għal-surface antigen). Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b’Imraldi, 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’Imraldi għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta’ infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal ħafna 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 r-riattivazzjoni tal-HBV. Imraldi għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b’kura adegwata supportiva f’każ ta’ pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV.

Avvenimenti Newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inluż adalimumab, ġew assoċjati f’okkażjonijiet rari, ma’ sintomi kliniċi ġodda jew taħrix ta’ sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta’ mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri fis-sistema nervuża ċentrali u jinkludu skleroži multipla u nevrite ottika u mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri fis-sistema periferali, li jinkludu s-sindromu Guillain-Barré. Min jagħti l-mediċina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta’ Imraldi fuq pazjenti li diġà għandhom jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffetwaw il-*myelin* fis-sistema nervuża ċentrali u periferali; twaqqif ta’ Imraldi għandu jiġi kkunsidrat jekk xi wieħed minn dawn id-disturbi jiżviluppaw. 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’Imraldi u regolarment matul it-trattament biex tevalwa għal disturbi ta’ demjelinizzjoni ċentrali pre-eżistenti jew li jiżviluppaw.

Reazzjonijiet allerġiċi

Matul provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji assoċjati mal-użu ta’ adalimumab, kienu rari. Reazzjonijiet allerġiċi li m’humiex serji assoċjati ma’ adalimumab, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Rapporti ta’ reazzjonijiet allerġiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati wara li ttieħed adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allerġika serja oħra, it-teħid ta’ Imraldi għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

Fi studju ta’ 64 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika li kienu kkurati b’adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta’ tnaqqis ta’ sensittività 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 tal-limfoċiti

Fil-porzjonijiet kontrollati tal-provi kliniċi ta’ antagonisti ta’ TNF, ġew osservati aktar każi ta’ tumuri malinni, inkluż limfoma, f’pazjenti li jirċievu xi antagonist ta’ TNF, meta pparagunati 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 jew tumuri malinni oħra f’pazjenti kkurati b’xi antagonist ta’ TNF.

Ġew irrapurtati wkoll xi tumuri malinni oħra, xi whud fatali, fit-tfal, adoloxxenti, u adulti żgħar (sa 22 sena) kkurati 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 kkurati b'antagonisti tat-TNF.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti trattati b' adalimumab. Din it-tip ta' T-cell lymphoma rari hi aggressiva ħafna u ġeneralment tkun fatali. Xi wħud min dawn il-hepatosplenic T-cell lymphomas b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti żgħar adulti meta kienu qed jigu wkoll trattati 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 hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttratati b' Imraldi (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 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 PUVA, għandhom jiġu eżaminati qabel u matul il-kura b'Imraldi biex isir magħruf jekk għandhomx kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrapurtati f'pazjenti kkurati bl-antagonisti ta' TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu tal-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 kkurati 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 mhuwiex magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jaffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li għandhom kolite ulċerattiva u li għandhom riskju akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (pereżempju 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. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopenia,* lewkopenja) ma ġewx irrappurtati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika 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 Imraldi. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Imraldi f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom abnormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

Tilqim

Fi studju li sar fuq 226 individwi adulti li jbatu minn artrite rewmatika u li kienu kkurati b'adalimumab jew bil-plaċebo, ġew osservati risponsi simili ta'anti-korpi għat-tilqima pnewmokokkali b'vaċċin standard 23-valent u t-tilqima tal-virus trivalenti tal-influwenza. M'hawn l-ebda informazzjoni dwar it-trasmissjoni sekondarja tal-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-pariri kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdew il-kura 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 tal-qalb konġestiva

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 tal-qalb konġestiva żdiedu l-imwiet. Każi ta' fejn l-insuffiċjenza tal-qalb konġestiva marret għall-agħar ġew irrappurtati ukoll f'pazjenti li jirċievu adalimumab. Imraldi għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb ħafifa (NYHA klassi I/II). Imraldi huwa kontro-indikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). Il-kura b'Imraldi għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravawlhom is-sintomi eżistenti ta' insuffiċjenza tal-qalb konġestiva.

Proċessi awtoimmuni

Il-kura b'Imraldi 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-sindromu tal-lupus wara li tkun ingħatat kura b'Imraldi, u jkun pożittiv għall-anti-korpi kontra DNA li hi *double stranded*, m'għandhiex tingħata aktar kura b'Imraldi (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 benefiċċju kliniku meta pparagunat mal-għoti ta' etanercept waħdu. Minħabba n-natura tal-effetti avversi li ġew osservati bil-kura ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll mal-għoti ta' anakinra flimkien ma' antagonisti ta' TNF oħra. Għalhekk, l-għoti flimkien ta'nadalimumab u anakinra mhuwiex 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 possibbli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet oħra ta' potenzjal farmakoloġiku. (Ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurġiċi f'pazjenti kkurati 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 Imraldi, 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' fibroži u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurġika. Informazzjoni li għandna turi li adalimumab ma jikkaġunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-agħar, u lanqas ma jikkawżahom.

Pazjenti anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji (3.7 %) f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u kkurati 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 kkurati pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sorbitol
Din il-mediċina fiha 20 mg sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest/pinna mimlija għal-lest. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta' intolleranza għall-fructose (HFI), m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

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 Interazzjoni 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 psorjatika li jieħdu adalimumab waħdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jieħdu methotrexate flimkien ma' adalimumab. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat mal-użu ta' adalimumab waħdu bħala kura. L-għoti ta' Imraldi mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta' anti-korpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

L-għoti flimkien ta' Imraldi ma' anakinra mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 "L-għoti flimkien ta' DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF").

L-għoti flimkien ta' Imraldi ma' abatacept mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 "L-għoti flimkien ta' DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF").

4.6 Fertilita, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

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) ikkurati b'adalimumab għallinqas matul l-ewwel trimestru u 120 mara b'RA jew CD mhux ikkurati 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 kkurati b'adalimumab b' RA u 5/74 (6.8%) fin-nisa mhux ikkurati b'RA (OR mhux aġġustata 1.31, 95% CI 0.38-4.52) u 16/152 (10.5%) fin-nisa kkurati b'adalimumab b'CD u 3/32 (9.4%) fin-nisa mhux ikkurati 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 kkurati b'adalimumab u nisa mhux ikkurati 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 mhijiex 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.

Fertilita

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adalimumab ġie studjat f'9,506 pazjent fi provi pivitali kontrollati 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 *axial spondyloarthritis* (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u minn *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS), minn artrite psorjatika, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorijasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji pivitali kontrollati li nvolvew 6,089 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel matul il-perijodu kontrollat u rrapurtar spontanju.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-istudji pivitali ma baqgħux jieħdu l-kura minħabba effetti avversi kien ta' 5.9% għall-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu adalimumab u 5.4% għal pazjenti kkurati b'mod kontrollat.

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

Reazzjonijiet avversi serji, ġew irrapurtati b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jeffetwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jaffetwa id-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), riattivazzjoni tal-HBV u tumuri malinni oħra (li jinkludu lewkimja, limfoma u HSTCL) ġew irrapurtati ukoll bl-użu ta' adalimumab.

Ġew irrapurtati wkoll reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u dawk awtoimmunitarji. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenja, anemija aplastika, avvenimenti li jaffetwaw 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.

Tabella tal-lista 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 tal-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 (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). 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 tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' isfel u fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, pnewmonja, sinożite, fariniġite, rinofarinġite u pnewmonja virali tal-*herpes*)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, *candidiasis* u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite virali), infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu infjammazzjoni fit-tessuti tal-ġilda madwar id-difer, ċellulite, impetiġini, faxxite bin-nekrosi u ħruq ta' Sant'Antnin), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu *herpes simplex*, *herpes* fil-ħalq u infezzjonijiet fis-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni tal-fungi fil-vulva u fil-vaġina), infezzjoni fis-sistema urinarja (li tinkludi infezzjoni fil-kliewi u fis-sistema urinarja tan-naħa ta' fuq), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu l-meninġite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkulosi (li jinkludu *coccidioidomycosis*, *histoplasmosis* u infezzjoni tal-*mycobacterium avium complex*), infezzjonijiet tal-batterji, infezzjonijiet fl-għajnejn, divertikulite[1)]
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma tal-ġilda tat-tip *basal cell* u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip *squamous*), neoplażma beninn
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**
	Rari	Lewkemija[1)]
	Mhux magħrufa	Limfoma tat-tip hepatosplenic T-cell [1)] Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika), Sarkoma ta' Kaposi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenja (li tinkludi newtropenja u *agranulocytosis*), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, trombożitopenija
	Mhux komuni	Purpura trombożitopenika idjopatika

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Panċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allerġiji (li jinkludu l-allerġija assoċjata ma' l-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarcoidosis[1)], infjammazzjoni vaskulari
	Rari	Anafilassi[1)]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil-lipidi
	Komuni	*Hypokalaemia*, żieda fl-aċtu uriku, is-sodju fid-demm ikun arormali, ipokalċimija, ipergliċemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li tinkludi 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)], tregħid, newropatija
	Rari	Sklerosi multipla, disturbi li jeffetwaw il-*myelin* (bħal newrite fl-għajnejn, sindromu ta' Guillain-Barré) [1)]
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Indeboliment tal-vista, konġuntivite, blefarite, nefħa fl-għajnejn
	Mhux komuni	Viżjoni doppja
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 mijokardiku[1)], ħabbit irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva
	Rari	Attakk tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma tal-aorta, sadd fl-arterji, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali *	Komuni	Ażżma, dispneja, sogħla
	Mhux komuni	Emboliżmu fil-pulmun[1)], mard tal-interstizju tal-pulmun,

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
		mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali[1)]
	Rari	Fibrożi tal-pulmun[1)]
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Uġigħ addominali, nawseja u rimettar
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' reflux gastro-esofagali sindromu sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfaġja 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, stejatożi tal-fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite riattivazzjoni tal-epatite B[1)] epatite awtoimmuni[1)]
	Mhux magħruf	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' psoriażi (li jinkludu psoriażi tat tip palmoplantar pustular)[1)], urtikarja, tbejnġil (li tinkludi l-purpura), dermatite (li tinkludi l-ekżema), onikoklasi, iperidrożisi, alopeċja[1)], ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq bil-lejl, marki fuq il-ġilda
	Rari	Erythema multiforme[1)], sindromu ta' Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vaskulite tal-ġilda[1)], reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda[1)]
	Mhux magħruf	Aggravar tas-sintomi tad-dermatomijosite[1)]
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ muskolu-skeletrali
	Komuni	Spażmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal-*creatine phosphokinase* fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijoliżi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindromu bħal ta' lupus[1)]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment renali, ematurja
	Mhux komuni	Qawmien bil-lejl għall-urinazzjoni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Disfunzjoni erettili

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata *	Komuni ħafna	Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fil-post 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' autoantibody (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda fil-blood lactate dehydrogenase
	Mhux magħruf	Żieda fil-piż[2)]
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

* hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8
** li jinkludu l-istudji ta' estensjoni open-label
[1)] li jinkludu informazzjoni minn rapporti spontanji
[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 bi HS ttrattati bi adalimumab kull ġimgħa kien konsistenti mal-profil tas- sigurtà magħrufa 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 mgħażula

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti kkurati b'adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), ipparagunati ma' 7.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post tal-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 kkurati b'adalimumab, u 1.46 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati 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 kkurati b'adalimumab, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati 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' tuberkulosi (inklużi tuberkulosi b'ħafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkulosi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvadu (eż. *histoplasmosis* mifruxa jew barra l-pulmun, *blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis aspergillosis* u *listeriosis*). Ħafna mil-każi ta' tuberkulosi 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-ċelloli fil-limfa

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjenti pedjatriċi ta' età bejn is sentejn u 17-il sena 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). Madankollu, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjenti b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda *Crohn (Crohn's disease)*. Ebda tumuri malinni ma kienu osservati f'77 pazjenti pedjatriċi ma' 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. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 snin ta' pazjenti waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite.

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi pivitali ta' 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*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorijasi, hidradenitis suppurativa, mill-marda *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' konfidenza) 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 kontrollat (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95 % intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumabu 3.2 (1.3, 7.6) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-kanċer tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip *squamous* b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-porzjonijiet kontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji *extension 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 kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u ieħor 8.5 kull 1,000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex 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 irrapurtati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti trattati 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 determinat jekk kienx hemm anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrih stess. F'dawn il-provi, 11.9 % tal-pazjenti kkurati b'adalimumab u 8.1 % tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew bl-livelli tal-anti-korpi anti-nukleari negattivi, irrappurtaw livelli pożittivi f'ġimgħa 24. Żewġ pazjenti minn 3441 li kienu kkurati b'adalimumab fl-istudji kollha tal-artrite rewmatika u artrite psorjatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindromu li jixbaħ 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-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bl-artrite rewmatika u artrite psorjatika fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 104 ġimgħat, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN f'3.7 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u f'1.6 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati 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 f'ALT ta' ≥ 3 × ULN f'6.1 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u 1.3 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll. Ħafna miż-żidiet f'ALT seħħew waqt l-użu konkomitanti ma' methotraxate. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-ALT ta' ≥3 × ULN fil-Fażi 3 tal-prova ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li kellhom minn 2 sa < 4 snin.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) u kolite ulċerattiva fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 52 ġimgħa, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ≥ 3 × ULN f'0.9 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u f'0.9 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ reġimi 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 fl-ALT ta' ≥ 3 × ULN f'2.6 % (5/192) tal-pazjenti li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka bi durazzjoni ta' perjodu kkontrollat tvarja minn 12 sa 24 ġimgħa, ALT ≥ 3 × ULN seħħew f'1.8 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8 % tal-pazjenti kkurati kkontrollati.

Ebda elevazzjonijiet ta' ALT ≥ 3 × ULN ma seħħew fil-Fażi 3 ta' prova 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 bi suppurativa hidradenitis bil-perjodu ta' kontroll b'durazzjoni li tvarja minn 12 sa 16-il ġimgħa, elevazzjonijiet ta' ALT ≥3 × ULN seħħew f'0.3 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 % tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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-il ġimgħa b'esponiment medjan

ta’166.5 jiem u 105.0 ≥ġurnata tal-pazjenti ttrattati b’adalimumab u tal-pazjenti ttrattati kkontrollati, rispettivament, elevazzjonijiet ta’ ALT ≥ 3 × l-ULN seħħew f’2.4 % tal-pazjenti ttrattati b’adalimumab u 2.4 % tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

Fil-prova kkontrollata ta’ Faża 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 tal-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 Crohn (*Crohn’s* disease) fl-adulti, kien hemm inċidenzi aktar għoljin ta’ avvenimenti avversi malinni u serji relatati mall-infezjoni meta adalimumab kienet kkombinata ma’ azathioprine/6-mercaptopurine meta mqabbla ma’ adalimumab waħeda.

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 rakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Imraldi huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina 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 ukoll ir-risposti bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jeħlu li huma risponsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma’ xi IC_{50} ta’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-reactive (CRP) u r-rata ta' tagħqid tal-eritroċit (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 kkurati b'adalimumab ħassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite Rewmatika

Adalimumab ġie evalwat fuq aktar minn 3,000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab għall-kura tal-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji randomizzati,u *double-blind* u kontrollati ħafna. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 120 xahar.

Studju 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 anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'doži 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. Doži ta' 20, 40 jew 80 g ta' adalimumab jew plaċebo ingħataw 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. Doži ta' 20 u 40 mg ta' adalimumab ingħataw 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 ingħata 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 doži 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. Tal-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 mill-pazjenti ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg adalimumab/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 ġew maqsuma bl-adoċċ 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' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le/ terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg adalimumab mgħoti waħdu ġimgħa ive u ġimgħa le u methotrexate mgħoti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimgħat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimgħat, 497 pazjent ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju open-label fejn ġie amministrat 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

L-iskop primarju fi studji RA I, II u III u l-iskop sekondarju fi studju RA IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f'ġimgħa 24 jew 26. L-iskop primarju fi studju RA V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'ġimgħa 52. F' ġimgħa 52, studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali 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-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b'adalimumab li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA 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 kontrollati bil-plaċebo
(Persentaġġ 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	-	-	-	-	24.0 %	58.9 %
ACR 50						
6 xhur	6.7 %	52.4 %	8.2 %	22.1 %	9.5 %	39.1 %
12 - il xahar	-	-	-	-	9.5 %	41.5 %
ACR 70						
6 xhur	3.3 %	23.8 %	1.8 %	12.4 %	2.5 %	20.8 %
12 - il xahar	-	-	-	-	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
- Mhux applikabbli

Fl-Istudji RA minn I-IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' ġogi bl-uġigħ u minfuħa, l-istima tal-attività tal-mard u tal-uġigħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u 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 kienu randomizzati għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 114-il pazjent komplew bi adalimumab 40 mg ġimgħa iva

u ġimgħa le għal 5 snin. Fost dawn, 86 pazjent (75.4 %) kellhom rispons għal ACR 20; 72 pazjent (63.2 %) kellhom rispons għal ACR 50; u 41 pazjent (36 %) kellhom rispons għal ACR 70. Minn 207 pazjenti, 81 pazjent komplew bi adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 64 pazjent (79.0 %) kellhom rispons għal ACR 20; 56 pazjent (69.1 %) kellhom rispons għal ACR 50; u 43 pazjent (53.1 %) kellhom rispons għal ACR 70.

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

Fi Studi RA minn I-IV, pazjenti kkurati 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 għada fil-bidu tagħha u li qatt ma ngħataw methotrexate, it-terapija kombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikatament 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
(Persentaġġ 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 mgħotija 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 mgħotija 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 pazjent li kienu magħżula b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 170 pazjent komplew fuq 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 kombinata 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 kombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ($p < 0.001$) u adalimumab mogħtija waħedhom bħala kura ($p < 0.001$) 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 suġġetti li oriġinarjament kienu magħżula b'mod każwali għal monoterapija bi adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label,

171 suġġetti 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 kkurati 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) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u tnaqqis fl-ispazju fil- ġogi. Fis-6 u fit-12 -il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu 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-tmin sena, 81 minn 207 pazjent li oriġinarjament kienu kkurati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 48 pazjent ma urew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mill-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas. Fl-għaxar sena, 79 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu kkurati 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-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' konfidenza[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' konfidenza ghad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.
[c] Ibbażat fuq analizi tar-rank
[d] Tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

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' Konfidenza)	**Adalimumab N = 274 (95 % Intervall ta' Konfidenza)**	**Adalimumab /MTX N = 268 (95 % Intervall ta' Konfidenza)**	**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[d]	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 mgħotija 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 mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*

[c] ilvalur-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-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-Puteġġ Totali *Sharp* ≤ 0.5) kien sinifikament ogħla bit-terapija kombinata 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-Puteġġ Totali Sharp modifikati kien 10.8, 9.2 u 3.9 fil-pazjenti li oriġinarjament randomizzati għal 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 skop primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz tal-indiċi ta' diżabilità tal-kwestjunarju li jassessja s-saħħa (HAQ) fl-erba' provi oriġinali adegwati u kontrollati ħafna li saru. Id-doża/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' adalimumab fl-erba'studji, urew titjib, mil-linja bażi sa Xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Stuju RA II ġara l-isetss f'ġimgħa 52. Riżultati tal-istħarriġ tas-saħħa fil-forma l-qasira (SF 36) għad-doża/ modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' adalimumab fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS), kif ukoll punti 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 mis-suġġetti kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li tkompliet il-kura matul 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 HAQ u fil-komponent fiżiku tal-SF 36 wera titjib akbar (p <0.001) għat-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate versu l-kura b'methotrexate 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' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le kien stimat fi 393 pazjent f'żewġ studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo li ħadu 24 ġimgħa u li saru b'ordni addoċċ fuq pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) (il-punt medju tal-linja bażi tal-attività tal-mard [l-Indiċi tal-Attività tal-Mard Ankylosing Spondylitis (BASDAI)] kien 6.3 fil-gruppi kollha) li ma kellhomx rispons adegwata għat-terapija konvenzjonali. Disgħa u sebgħin (20.1 %) pazjent ġew ikkurati flimkien ma' mediċini anti-rewmatiċi li li jaffetwaw il-proċess tal-marda, u 37 (9.4 %) pazjent flimkien ma' glukokortikojdi. Il-perijodu *blinded* ġie segwit b'perijodu *open-label*, li matulu l-pazjenti rċevew 40 mg adalimumab taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le għal perijodu addizzjonali ta 28 ġimgħa. suġġetti (n = 215, 54.7 %) li ma laħqux l-ASAS 20 f'ġimgħat 12, jew 16 jew 20 irċevew 40 mg adalimumab ħruġ kmieni *open-label* taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le, u kienu sussegwentament trattati bħala pazjenti li ma jirrispondux għal kura fl-analiżi tal-istatistika *double- blind.*

Fl-ikbar studju AS I bi 315 pazjent , ir-riżultati urew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta’ infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) f’pazjenti kkurati 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 kontrollat 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’ġimgħa 2, 12 u 24
[a] Stima f’ *Ankylosing Spondylitis*
[b] Indiċi tal-Attività tal-Mard *Bath Ankylosing Spondylitis*

Pazjenti kkurati b’adalimumab kellhom titjib akbar sinifikanti f’ġimgħa 12, li nżamm tul ġimgħa 24 kemm fl-SF36, kif ukoll fil-kwistjunarju dwar il-kwalità tal-ħajja *Ankylosing Spondylitis* (ASQoL).

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-iżgħar studju AS II *double-blind* kontrollat bil-plaċebo li sar b’ordni addoċċ (IX) ta’ 82 pazjent adult li jbatu b’infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta 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 *randomised, double-blind* ikkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti b'spondyloarthrite axjali mhux radjografika (nr-axSpA). studju nr-axSpA I evalwa pazjenti b'nr-axSpA attiv. L-istudju n-axSpA II kien studju ta 'rtirar ta' trattament f'pazjenti attivi ta 'nr-axSPA li kisbu remissjoni waqt trattament *open-label* b'adalimumab.

Studju nr-axSpA I

Fi studju nr-axSPA I, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u oħra ġie evalwat f'185 pazjent fi studju *double-blind* ikkontrollat bil-plaċebo ta '12-il ġimgħa f'pazjenti b'nr axSpA attiv (punteġġ medju ta' linja bażi ta' attività ta' mard [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Indiċi ta' Attività (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 kkurati fl-istess ħin b’mediċini anti-rewmatiċi li jimmodifikaw il-marda, u 146 (79 %) pazjent b’NSAIDs fil-linja bażi. Il-perijodu *double-blind* kien segwit minn

perijodu *open-label* fejn il-pazjenti rċivew 40 mg adalimumab taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le sa 144 ġimgħa addizzjonali. Ir-riżultati ta' ġimgħa 12 wrew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA attiv f'pazjenti kkurati bi adalimumab meta mqabbla mal-plaċebo (Tabella 13).

Tabella 13
Risponsi tal-effikaċja fi studju kontrollat bil-plaċebo nr-axSpA attiv

Rispons *double-blind* f'ġimgħa 12	**Plaċebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS remissjoni parzjali	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***
SPARCCh 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-Mard *Bath Ankylosing Spondylitis*
[c] Punteġġ tal-Attivita tal-Mard *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 meta p < 0.001, < 0.01, u < 0.05, rispettivament, għal paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo.

Fl-estensjoni *open-label*, titjib fis-sinjali u s-sintomi inżamm ma' terapija b'adalimumab sa ġimgħa 156.

Inibizzjoni ta' infjammazzjoni

Titjib sinifikanti ta' sinjali ta' infjammazzjoni kif imkejjel mil- hs-CRP u MRI taż-żewġ Ġogi Sacroiliac u l-Spina nżamm f'pazjenti ttrattati b'adalimumab sa ġimgħa 156 u ġimgħa 104, rispettivament.

Kwalità tal-ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u l-funzjoni fisika 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 Kompetenti Fisiku (PCS) tal-SF-36 mill-linja bażi sa ġimgħa 12 meta mqabbel mal-plaċebo. Titjib fil-kwalità tal-ħajja rrelatata mas-saħħa u funzjoni fiżika nżamm matul l-estensjoni *open-label* sa ġimgħa 156.

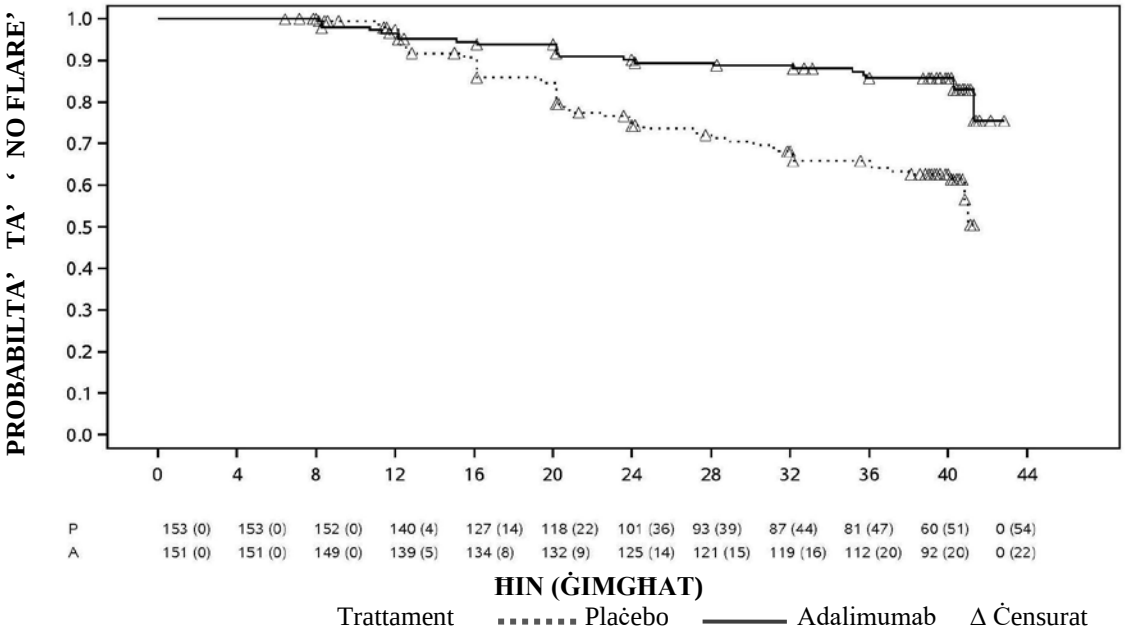
Studju nr-axSpA II

673 pazjent b'attività nr-axSpA (attività medja tal-marda bażika [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 rċevew 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 remissjoni sostnuta għal mill-inqas 12-il ġimgħa (N = 305) (ASDAS <1.3 fil-Ġimgħa 16, 20, 24 u 28) matul il-

perjodu *open-label* kienu mbagħad '*randomised*' biex jirċievu jew kura kontinwa 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 ta' studju ta' 68 ġimgħa). Is-suġġetti li ħarġu matul il-perjodu double-blind ingħataw terapija ta' salvataġġ ta' adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal mill-inqas 12-il ġimgħa.

L-'*endpoint*' tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx flare sal-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 kellhom l-ebda marda flare matul il-perjodu *double-blind*, meta mqabbel ma' dawk fuq plaċebo (70.4% kontra 47.1%, p <0.001) (Figura 1).

Figura 1: Sommarju tal-kurvi Kaplan-Meier tal-ħin tal-flare fi studju nr-axSpA II



Nota: P = Plaċebo (mumru f'riskju (flared)); A = adalimumab (numru f'riskju (flared)).

Fost is-68 pazjent li kellhom *flare* fil-grupp allokat għal irtirar ta' trattament, 65 kkompletaw 12-il ġimgħa ta' terapija ta' salvataġġ b'adalimumab, li minnhom 37 (56.9%) reġgħu kisbu remissjoni (ASDAS <1.3) wara 12-il ġimgħa li reġgħu jibdew it-trattament *open-label*.

Sal-Ġimgħa 68, pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwa b'adalimumab wrew titjib statistikament sinifikanti akbar tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA meta mqabbla ma' pazjenti allokati għal irtirar ta' 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

Rispons *double-blind* fil-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] remissjoni parzjali	26.8%	42.1%**
ASDAS[c] marda inattiva	33.3%	57.2%***
Flare parzjali[d]	64.1%	40.8%***

[a] Stima tas-Soċjeta Internazzjonali tas-SpondyloArthritis
[b] Il-linja bażi hija definita bħala linja bażi *'open label'* meta l-pazjenti għandhom mard attiv.
[c] Punteġġ ta l-Attività ta' Ankylosing Spondylitis Disease
[d] *Flare* Parzjali huwa definit bhala ASDAS ≥ 1.3 izda < 2.1 at 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' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġie studjat f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika attiva minn moderata sa severa f'żewġ studji kontrollati 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 mhux adegwat għat-terapija DMARD. Wara li tlestew iż-żewġ studji, 383 pazjent inkiteb 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 fuq l-effikaċja ta' adalimumab f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika li tixbaħ lill-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

Tabella 15
Rispons għall-ACR fi studji tal-artrite psorjatika kontrollati bil-plaċebo
(Persentaġġ 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 %***	-	-
ACR 50				
Ġimgħa 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Ġimgħa 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Ġimgħa 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Ġimgħa 24	1 %	23 %***	-	-

*** p < 0.001 għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo
* p < 0.05 f għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo
- 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 tal-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-perijodu *double-blind* meta l-pazjenti kienu qegħdin jingħataw adalimumab jew il-plaċebo, u f'ġimgħa 48 meta l-pazjenti kollha kienu qegħdin jingħataw adalimumab *open-label*. Ġie użat il-Puntenġġ Totali *Sharp* immodifikat (mTSS), li nkluda l-ġogi tat-tarf ta' bejn il-falanġi (jiġifieri mhux identiku għat-TSS użat fil-każ tal-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' suġġetti kkurati b'adalimumab li ma urew l-ebda progress radjografiku mil-linja bażi sa ġimgħa 48 (n = 102), 84 % baqgħu ma urew l-ebda progress radjografiku matul 144 ġimgħa ta' kura. F'ġimgħa 24, pazjenti kkurati b'adalimumab urew titjib fil-funzjoni fiżika li hu statistikament sinifikanti, kif imkejjel minn HAQ u mill-Istħarriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF 36) meta mqabbla ma' dawk ikkurati bil-plaċebo. It-titjib fil-funzjoni fiżika tkompla matul l-estensjoni *open-label* sa ġimgħa 136.

Psorijasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti li jbatu minn Psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda (≥ 10 % involviment tal-BSA u l-Indiċi tal-Parti milquta mill-Psorijasi u s-Severità tagħha (PASI) ≥ 12 jew ≥ 10) li kienu kandidati għat-terapija sistemika jew għall-fototerapija fi studji *double-blind* magħżula b'ordni addoċċ. 73 % tal-pazjenti miktuba fl-Istudji tal-Psorijasi I u II kienu diġà irċevew terapija sistemika jew fototerapija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti li jbatu minn Psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess ħin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju *double-blind* magħżula b'ordni addoċċ (studju tal-Psorijasi III).

L-Istudju tal-Psorijasi I (REVEAL) evalwa 1212 pazjent fi tliet perijodi ta' kura. F'perijodu A, il-pazjenti rċevew 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 fir-riżultat tal-PASI ta' mill-inqas 75 % relatat mal-linja bażi), għaddew għal perijodu 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'ordni addoċċ biex jirċievu kura attiva f'Perijodu A, reġgħu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'Perijodu 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-linja bażi medja tar-riżultat tal-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja bażi tal-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' 7.5 mg MTX segwita b'żieda fid-doża 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 data disponibbli li tipparaguna adalimumab u MTX wara 16 -il ġimgħa ta' terapija. Pazjenti li rċevew MTX li kellhom rispons tal-PASI ta' ≥ 50 f'ġimgħa 8 u/jew ġimgħa 12 ma rċevewx aktar dożi miżjuda. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-riżultat tal-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 f'Fażi 2 u Fażi 3 tal-istudji tal-Psorijasi kollha setgħu jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni *open-label*, li matula adalimumab ingħata għal mill-inqas 108 gimgħat addizzjonali.

Fl-istudji tal-Psorijasi I u II, l-iskop 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 Ps I (REVEAL) - riżultati tal-effikaċja f'16-il ġimgħa

	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] Persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons tal-PASI ta' 75 ġie kkalkulat bħala rata rranġata skont iċ-ċentru
[b] p <0.001, adalimumab kontra l-plaċebo

Tabella 17
Studju Ps II (CHAMPION) riżultati tal-effikaċja f'16 il ġimgħa

	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 kontra l-plaċebo
[b] p <0.001 adalimumab kontra methotrexate
[c] p <0.01 adalimumab kontra l-plaċebo
[d] p <0.05 adalimumab kontra methotrexate

Fi studju I tal-Psorijasi, 28 % tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġgħu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'ġimgħa 33 meta mqabbla ma' 5 % li komplew jirċievu adalimumab, p < 0.001, esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (riżultat tal-PASI wara ġimgħa 33 u f'ġimgħa 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons tal-PASI ta' < 50 relatat mal-linja bażi b'żieda minima ta' 6 punti fir-riżultat tal-PASI relattiv ma' ġimgħa 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li intgħażlu b'ordni addoċċ biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad ġew miktuba 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 għal darba oħra, rispettivament.

Fi studju tal-Psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons għal 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 b'terapija), f'dawn il-pazjenti ir-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta' 74.7 % u 59.0 %, rispettivament. Wara perjodu ta' 108 ġimgħat addizzjonali ta' terapija *open-label* (total ta' 160 ġimgħa), f'analiżi il-pazjenti kollha li ma baqgħux jipparteċipaw fl-istudju minħabba li esperjenzaw effetti avversi jew minħabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li żiedu d-doża, kienu meqjusa bħala pazjenti li ma rrispondewx għall-kura. F'dawn il-pazjenti ir-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu 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 PGA mingħajr rispons jew b' rispons minimu wara 16-

il ġimgħa minn meta reġgħet inbdiet il-kura, irrispettivament minn jekk dawn il-pazjenti reġgħux esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi ta' Psorijasi 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 tal-Psorijasi u dawk li m'esperjenzawx tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi tal-Psorijasi 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 fl-DLQI (Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità ta' Ħajja). Fi studju I, it-titjib fir-riżultati tal-komponent fiżiku u mentali fil-qosor tal-SF-36 kien sinifikanti ukoll 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 r-rispons tal-PASI ta' 75 f'ġimgħa 12 u 24, rispettivament.

Fi studju tal-Psorijasi III (REACH), l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kienu kkumparati mal-plaċebo f'72 pazjent bi psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda b'mod minn moderat sa sever u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn. Pazjenti rċevew 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 leħqu PGA ta' 'ċar' jew 'kważi ċar' għal psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċevew il-plaċebo (30.6 % kontra 4.3 %, rispettivament [p = 0.014]).

Fi studju Psorjasi IV ġew mqabbla l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ma' plaċebo f'217-il pazjent adult bi psorjasi tad-dwiefer moderata sa severa. Il-pazjenti rċivew doża tal-bidu ta' 80 mg ta' adalimumab segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (din tinbeda minn ġimgħa wara d-doża tal-bidu) jew plaċebo għal 26 ġimgħa segwita minn trattament b'adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Valutazzjoni tal-psorjasi tad-dwiefer tinkludi l-Indiċi Modifikata tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (mNAPSI), l-Evalwazzjoni Globali tat-Tobba tal-Psorjasi tad-Dwiefer (PGA-F) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI) (ara Tabella 18). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti b-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
Ps Studju IV riżultati tal-effikaċja f'ġimgħat 16, 26 u 52

Punt ta' Tmiem	**16 il-Ġimgħa Ikkontrollat bi plaċebo**		**26 Ġimgħa Ikkontrollat bi plaċebo**		**52 Ġimgħa Open-label**
	Placebo N = 108	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N = 109**	**Placebo 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 ≥ 2-grad ta' titjib (%)	2.9	29.7[a]	6.9	48.9[a]	61.3
Bidla perċentwali tat-total tad-dwiefer NAPSI (%)	-7.8	-44.2[a]	-11.5	-56.2[a]	-72.2

[a] p < 0.001, adalimumab kontra plaċebo

Pazjenti kkurati b'adalimumab urew titjib statistikament sinifikanti fis-26 ġimgħa, meta mqabbel mal-plaċebo fil-DLQI.

Hidradenitis suppurativa

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

Studju HS-I (PIONEER I) evalwa 307 pazjenti b'żewġ perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, pazjenti rċevew 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 rċevew adalimumab f'Perjodu A reġgħu kienu imqassma b'mod każwali f'Perjodu B sa 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo mill-ġimgħa 12 sa ġimgħa 35). Pazjenti li kienu imqassma b'mod każwali għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'Perjodu B.

studju HS-II (PIONEER II) evalwa 326 pazjenti b'żewġ perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, pazjenti rċevew 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 bil-linja bażi terapija kontinwa ta' antibijotiċi orali matul l-istudju. Wara 12 -il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċevew adalimumab f'Perjodu A reġgħu kienu imqassma b'mod każwali f'Perjodu B sa 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo mill-ġimgħa 12 sa ġimgħa 35). Pazjenti li kienu imqassma b'mod każwali għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu plaċebo f'Perjodu B.

Pazjenti li qegħdin jieħdu sehem 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. Il-medja tal-esponiment fil-popolazzjoni kollha ta' adalimumab kienet ta' 762 jum. 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 relatati ma' HS kien evalwat bl-użu ta' Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika f'pazjenti li daħlu fl-istudju ma' punteġġ inizjali b'linja bażi ta' 3 jew aktar fuq skala ta' 11 punti.

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 relatati ma' HS (ara t-Tabella 19). Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju li l-marda tmur għal agħar matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament.

Tabella 19
Riżultati ta' effikaċja fi 12-il ġimgħat, HS studji I u II

	HS studju I		HS studju II	
	Plaċebo	**Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa**	**Plaċebo**	**Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa**
Hidradenitis Suppurativa rispons kliniku (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 fil-ġilda[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 li ntgħażlu kollha b'mod każwali
[b] Fost pazjenti b'linja bażi ta' evalwazzjoni fl-uġigħ fil-ġilda relatati ma' HS ≥ 3, ibbażat fuq Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika 0 – 10; 0 = l-ebda uġigħ fil-ġilda, 10 = ħafna uġigħ fil-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 ir-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 speċifiċi għall-ġilda relatata mas-saħħa tal-ħajja, kif imkejjel bl-Indiċi tad-Dermatoloġija Kwalità tal-Ħajja (DLQI; studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjent bi trattament medikui kif imkejjel mill-Sodisfazzjon Trattament Kwestjonarju - medikazzjoni (TSQM; studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla minn l-għadd sommarju ta' komponent fiżiku tal-SF-36 (studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas risposta parzjali għall-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 kien imnaqqas għal ġimgħa iva u ġimgħa le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara t-Tabella 20).

Tabella 20
Proporzjon ta' pazjenti[a] li kisbu HiSCR[b] fil-ġimgħat 24 u 36 wara trattament assenjat 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 kienu magħduda bħala pazjenti li ma wrewx rispons

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

Fost pazjenti li t-trattament b'adalimumab ġie irtirat fil-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 Crohn (Crohn's Disease)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew stimati f''il fuq minn 1,500 pazjent li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda *Crohn* (*Crohn's disease*) (CDAI) ≥ 220 u ≤ 450) fi studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo, li saru b'ordni addoċċ. 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-mediċini.

Il-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 bl-addoċċ f'wieħed minn erbgħa 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 bl-addoċċ 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 bl-addoċċ 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 ma' l-oħrajn u ġew analizzati separatement minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'ġimgħa 4. It-tnaqqis tal-*corticosteroid* 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
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons
(Persentaġġ 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-effetti 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 esponuti 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 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
Iż-żamma tat-titjib kliniku u tar-rispons
(Persentaġġ ta' pazjenti)

	Placebo	**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 Imraldi *kontra* l-plaċebo
** p < 0.02 għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal Imraldi *kontra* l-plaċebo
[a] Minn dawk li jirċievu l-kortikosterojdi 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 komparati ma 30 % ta' pazjenti li jirċievu l-plaċebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi wħud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa ġimgħa 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla 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 ta' Ħajja

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

Kolite Ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dożi multipli ta' adalimumab ġew stimati f' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva moderata sa severa (Punteġġ Mayo 6 sa 12; Sottopunteġġ 2 sa 3 bl-endoskopija) fi studji ikkontrollati bi plaċebo, randomizzati u *double-blind*.

Fi studju UC-I, 390 pazjent li ma kienux ħadu antagonisti tat-TNF kienu randomizzati biex jew jirċievu l-plaċebo f'ġimgħat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u wara 80 mg f'ġimgħa 2, jew 80 mg adalimumab f ġimgħa 0 u wara 40 mg f'ġimgħa 2. Wara ġimgħa 2, pazjenti fiż-żewġt gruppi ta' adalimumab irċevew 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 irċevew 160 mg ta' adalimumab f'ġimgħa 0, 80 mg f'ġimgħa 2 u 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le min hemm il-quddiem, filwaqt li 246 pazjent irċevew 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 li kienu statistikament sinjifikanti 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, min 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 tal-mukoża fi studju UC-II
(Persentaġġ 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 tal-mukoża	15 %	25 %*
Titjib tal-kundizzjoni migħajr sterojdi għal ≥ 90 days [a]	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Ġimgħa 8 u 52		
Rispons li nżamm	12 %	24 %**
Titjib li nżamm	4 %	8 %*
Fejqan tal-mukoża li nżamm	11 %	19 %*

Titjib kliniku hu l-punteġġ Mayo ≤ 2 bl-ebda sottopunteġġ > 1;
Rispons kliniku huwa tnaqqis mill-linja bażi fil-punteġġ Mayo ta' ≥ 3 punti u ≥ 30 % flimkien ma' tnaqqis fil-fsada rektali b'sottopunteġġ [RBS] ta' ≥ 1 jew RBS assolut ta' 0 jew 1;
* p < 0.05 għal adalimumab *vs.* placebo bil-proporzjonijiet imqabblin flimkien
** p < 0.001 għal adalimumab *vs.* placebo bil-proporzjonijiet imqabblin flimkien
[a] min dawk li rċevew kortikosterojdi f'linja bażi

Mill-pazjenti li kellhom rispons f'ġimgħa 8, 47 % kienu fi stat tar-rispons, 29 % kienu fi stat ta' titjib, 41 % kellhom fejqan tal-mukuża, u 20 % kienu fl-istat 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 ma ħadimx trattament qabel b' anti-TNF, it titjib f'ġimgħa 52 intleħaq fi 3 % bi plaċebo u f'10 % b'adalimumab.

Pazjenti minn studji UC-I u UC-II kellhom l-għażla li jaqilbu għal estensjoni ta' studju *open-label* fuq tul ta' żmien (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 trattati b'adalimumab meta kkumparati mal-grupp tal-plaċebo. Fil-grupp ta' pazjenti trattati b'adalimumb 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 jikkorispondu għal dħul fl-isptar relatati 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 bi intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva, esklużi pazjenti b'uveite anterjuri iżolati, f'żewġ studji każwali, *double-masked*, ikkontrollati bi plaċebo (UV I u II). Il-pazjenti rċevew 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 pazjent b'uveite attiva minkejja t-trattament b'kortikosterojdi (prednisone orali f'doża ta'10 sa 60 mg/kuljum). Il-pazjenti kollha rċevew doża standardizzat ta' ġimgħatejn ta' prednisone 60 mg/jum meta ddaħlu fl-istudju segwit 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 inattiv li jeħtieġu trattament kroniku ta' kortikosterojdi (prednisone orali 10 sa 35 mg/kuljum) fil-linja bażi għall-kontroll tal-marda tagħhom. 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-ċelloli 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 minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw plaċebo (Ara t-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

Analiżi tat-trattament	N	Falliment N (%)	Żmien medjan sal-falliment (xhur)	HRa	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)						
Placebo	111	61 (55.0)	8.3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39,0.84	0.004

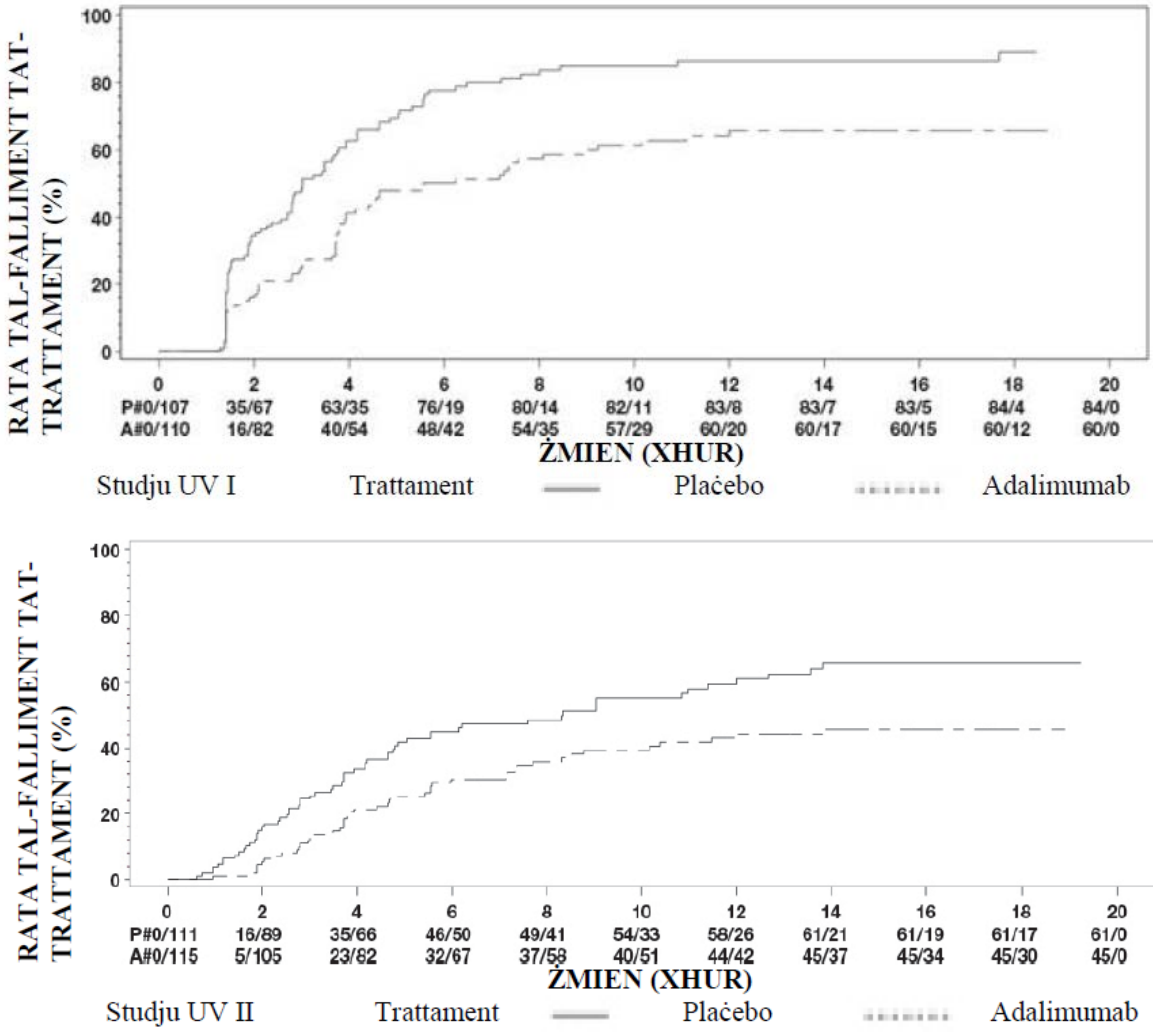
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 (studju UV I), jew fi jew wara ġimgħa 2 (studju UV II), kien magħdud bħala avveniment. Dawk li waqfu minħabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċensurati fi żmien li waqfu.

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

[b] 2-naħat valur *P* minn test log rank

[c] NE = mhux stmat. Anqas minn nofs tas-suġġetti li kellhom 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)



Nota: P# = Placebo (Numru ta' Avvenimenti/Numru fir-Riskju); A# = Adalimumab (Numru ta' Avvenimenti/Numru fir-Riskju).

Fi studju UV I kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti favur l-adalimumab kontra placebo 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 żviluppati sekondarji għal retinopatija dijabetika, minħabba kirurġija tal-katarretti jew *vitrectomy*) u kienu esklużi 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

Eżitu tar-rappurtar tal-pazjent rigward il-funzjoni relatati mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tal-sottopunteġġ b'differenzi medji statistikament sinifikanti għall-viżjoni ġenerali, uġigħ fl-għajn, viżjoni fil-qrib, is-saħħa mentali, u 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 ta' adalimumab għall viżjoni tal-kulur fi studju UVI u għal viżjoni tal-kulur, 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'żewġ studji (pJIA I and 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 poli-artrite pożittiva u oligo-artrite fit-tul).

pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati fi studju kollettiv *multicenter,* randomizzat,u *double-blind* f'171 tifel u tifla (li għandhom bejn 4-17-il sena) b'JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu *open-label* (OL LI) il-pazjenti kienu mqassma f'żewġ gruppi, dawk ikkurati b'MTX (methotrexate) u dawk li mhux trattati b'MTX (non-MTX). Il-pazjenti li kienu fit-taqsima ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill anqas ġimagħtejn qabel l-amministrazzjoni tal-mediċina tal-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) u/jew prednisolone (≤ 0.2 mg/kg/ġurnata jew massimu ta' 10 mg/ġurnata). Fil-fażi OL LI kull pazjent ircieva 24 mg/m^2 sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa. L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u dożi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL LI ġew ippreżentati f'Tabella 25.

Tabella 25
L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u d-dożi ta' adalimumab li ngħataw waqt il-fażi OL LI

Grupp ta' età	Numru ta' pazjenti f'linja bażi N (%)	Dożi minimi, medji u massimi
Minn 4 sa 7 snin	31 (18.1)	10, 20 u 25 mg
Minn 8 sa 12-il sena	71 (41.5)	20, 25 u 40 mg
Minn 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 jiġu mqassma b'mod każwali fil-fazi *double blind* (DB) u jirċievu adalimumab 24 mg/m^2 sa massimu ta' 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 32 ġimgħa oħra jew sakemm il-marda tmur 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 ta' estensjoni *open label*.

Tabella 26
Rispons PedACR 30 fi studju JIA

Taqsima **Fażi**	**MTX**		**Mingħajr MTX**	
OL-LI 16-il ġimgħa				
Ped ACR 30 rispons (n/N)	94.1 % (80/85)		74.4 % (64/86)	
Riżultati tal-effikaċja				
Double blind ta' 32 ġimgħa	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Plaċebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (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-il ġimgħa

[a] Risponsi Ped ACR 30/50/70 f'ġimgħa 48 kienu wisq akbar minn dawk ta' pazjenti kkurati 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 kienu miżmuma sa sitt snin fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il individwu, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja bażi tal-età ta' bejn l-4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja bażi tal-età ta' bejn it-13 u 17-il sena kienu kkurati għal sitt snin jew aktar.

Meta tara kollox, ir-rispons kien ġeneralment aħjar, u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu kkurati b'adalimumab u MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta tkkunsidra dawn ir-riżultati, adalimumab hu rrakomandat biex jiġi użat flimkien ma' MTX, u użat 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 tat-tip multiċentru u "open-label" fi 32 tfal (2 - <4 snin jew li għandhom min 4 snin 'il fuq u li jiżnu <15 kg) li għandhom artrite poliartikulari attiva JIA minn moderata sa severa. Il-pazjenti rċevew 24 mg/m^2 tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le bħala doża waħda mogħtija taħt il-ġilda għal tal-anqas 24 ġimgħa. Matul dan l-istudju ħafna mill-individwi użaw MTX fl-istess ħin, b' inqas rapporti li użaw kortikosterojdi jew NSAIDs.

F'ġimgħa 12 u ġimgħa 24, ir-rispons PedACR30 kien ta' 93.5 % u 90.0 %, rispettivament, meta ntużat is-sistema ta' informazzjoni osservata. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b' PedACR50/70/90 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-rispons tal-ACR Pedjatriku 30 kien mantenut 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 ġew studjati fi studju tat-tip multiċentru, b'mod każwali, *double-blind* f'46 pazjenti pedjatriċi (6 sa 17-il sena) b'artrite moderata relatata mal-entesite. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu 24 mg/m^2 tal-arja 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 mill-perjodu *open-label* (OL) fejn il-pazjenti rċevew 24 mg/m^2 (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 b'perċentwali medja ta' tnaqqis 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 nżamm waqt il-perjodu OL f'ġimgħa 156 għal 26 minn 31 (84 %) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqgħu 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), għadd ta' ġogi minfuħa (SJC), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Psorjasi 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 severa kronika (kif definit minn involviment ta' PGA ≥4 jew >20 % BSA jew >10 % involviment ta' BSA b'leżjonijiet ħoxnin ħafna jew PASI ≥ 20 jew ≥ 10 bi involviment tal-wiċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn klinikament rilevanti) li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u ħeljoterapija jew fototerapija.

Pazjenti rċevew 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 u li ngħataw adalimumab 0.8 mg/kg kellhom risponsi pożittivi tal-effikaċja (eż, PASI 75) milli dawk każwali għal 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le jew MTX.

Tabella 27
Riżultati tal-effikaċja tal-psorjasi tal-plakka pedjatrika f'ġimgħa 16

	MTX[a] N = 37	Adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le N = 38
PASI 75[b]	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 irtirati mit-trattament għal 36 ġimgħa u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA b'mill-inqas 2 gradi). 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 mill-ġdid 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-rispons xejn jew minimali ta' PASI 75 u PGA inżammu 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. L-effikaċja ta' adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolexxenti b'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. Is-sigurtà tad-doża rakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolexxenti bi HS hija bbażata fuq cross-indication tal-profil tas-sigurtà ta' adalimumab kemm f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi b'dożi simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

Il-marda Crohn (Crohn's disease) fit-tfal

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multiċentrali, każwali, *double-blind* li saret biex tkun evalwata l-effikaċja u s-sigurtà fil-bidu tal-kura u waqt il-manteniment tal-kura b'dożi li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (< 40 kg or ≥ 40 kg). Din il-prova saret f'192 individwi pedjatriċi li għandhom bejn 6 u 17(inkluż)–il sena, bil-marda *Crohn* (CD) moderata sa severa definita bħala punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* fit-Tfal (PCDAI) > 30. F'dawn l-individwi, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluż kortikosterojde u/jew immunomodulatur) għal CD. Is-suġġetti setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kinux jittolleraw infliximab.

L-individwi kollha ngħataw terapija tal-bidu *open-label* b'doża fuq bażi tal-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 riżultat 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 preżentati 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			
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 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-Immunimidulaturi[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* Doża Baxxa.
[2] Terapija bl-immunosuppressanti setgħat tkun mwaqqfa biss f'ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu ssodisfa l-kriterji tar-rispons kliniku
[3] Definita bħala l-għeluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-Linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekkutivi wara il-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 wkoll 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 fir-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) jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (eow). 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 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' Imraldi 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 (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'dożi ta' manteniment massimi double-blind ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (0.6 mg/kg) u ta' 40 mg kull ġimgħa (0.6 mg/kg) (Tabella 32).

Tabella 32
Riżultati tal-effikaċja f’ ġimgħa 52

	Adalimumab[a] massimu ta’ 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N = 31	**Adalimumab[b] massimu ta’ 40 mg kull ġimgħa** 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 / Placebo 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 ġimgħa iva u ġimgħa le N = 31	**Adalimumab[e] massimu ta' 40 mg kull ġimgħa** 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, placebo 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) kull ġimgħa.

Uveite pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali, *double masked*, studju kkontrollat b'90 pazjent pedjatriku minn 2 sa < 18-il sena b'uveite anterjuri mhux

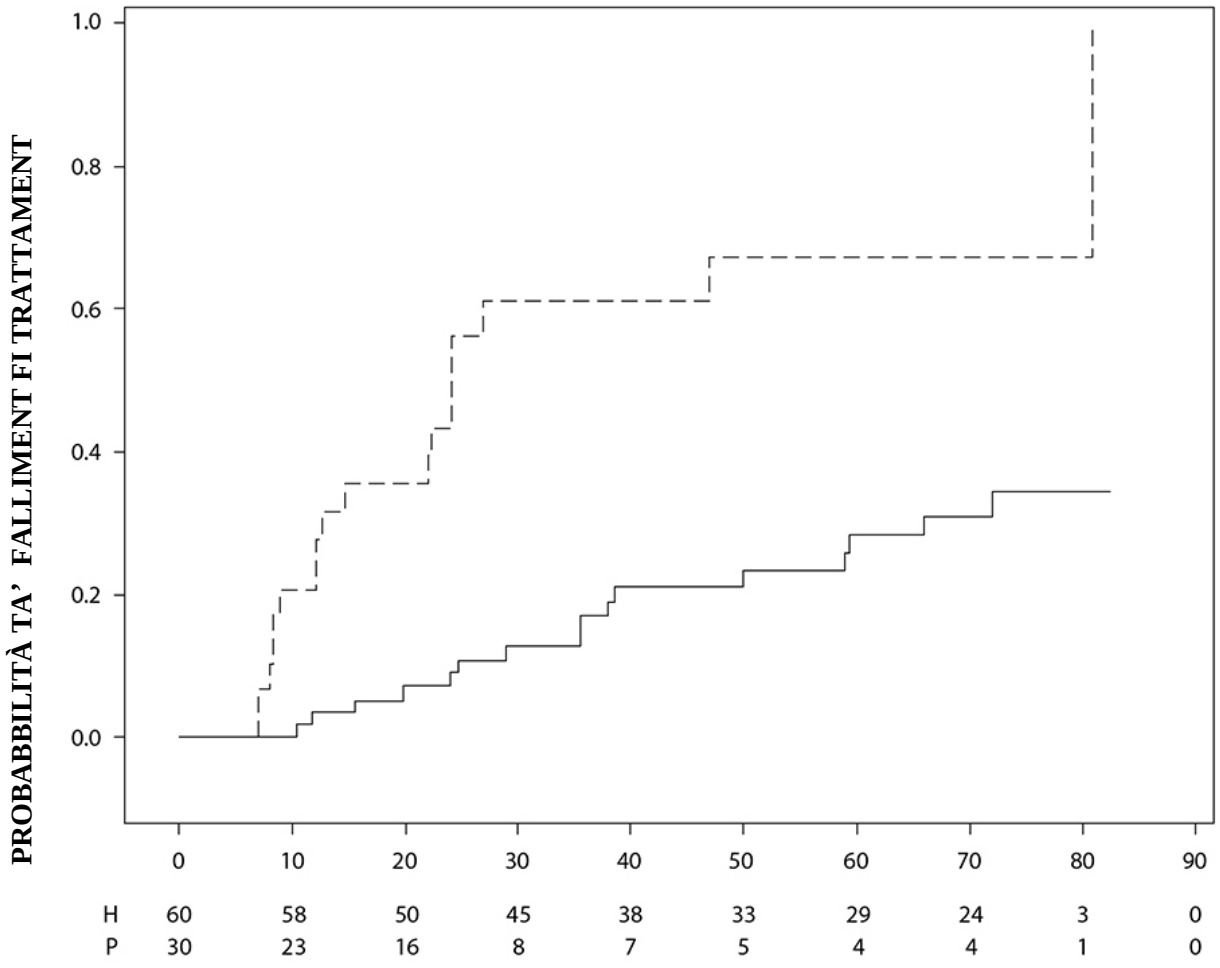
infettiva assoċjata ma’ JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il ġimgħa bi trattament ta’ methotrexate. Il-pazjenti rċivew plaċebo jew 20 mg adalimumab (jekk < 30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥ 30 kg) ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta’ methotrexate.

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’ mediċini konkomitanti, u sospensjoni tal-kura b’perjodu ta’ estensjoni ta’ żmien.

Rispons Kliniku

Adalimumab ittardja b’mod sinifikanti l-ħin għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-plaċebo (Ara Figura 3, P < 0.0001 mit-test ta’ log rank). Il-ħin medjan għall-falliment ta’ trattament kien ta’ 24.1 ġimgħa għal individwi kkurati bi plaċebo, filwaqt li l-ħin medjan għall-falliment fit-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi kkurati 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 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 (V_{ss}) 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.

Wara t-teħid ta' 24 mg/m^2 (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, *trough steady-state* medju ta' koncetrazzjoni 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) 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/m^2 *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-ammistrazzjoni ta' 24 mg/m^2 (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lill-pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, il-konċentrazzjonijiet minimi u massimi medji fi stat fiss (valuri mkejla f'ġimgħa 24) ta' adalimumab fis-serum kienu 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 amministrazzjoni ta' 40 mg ta' adalimumab kull ġimgħa ta' ġimgħa ta' adolimumab f'pazjenti adulti mhux skuri radjografiċi spondyloarthritis axjali, il-medja (± SD) permezz ta' konċentrazzjoni ta' stat stabbli f'Ġimgħa 68 kienet ta' 8.0 ± 4.6 μg / mL.

F'pazjenti adulti li jbatu mill-psorijasi, 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.

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 g / mL (79 % CV).

F'pazjenti adulti bi hidradenitis suppurativa, doża ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg f'ġimgħa 2 kisbu konċentrazzjonijiet baxxi t'adalimumab fis-serum ta' madwar 7-8 μg/ mL f'ġimgħa 2 u ġimgħa 4. Livelli minimali medji fissi tal-konċentrazzjoni f'Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 36 kienu bejn wieħed u ieħor 8 sa 10 μg/mL matul trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa.

L-espożizzjoni ta' adalimumab f'pazjenti adolexxenti b'HS kienet prevista billi ntuża mmudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi tal-popolazzjoni bbażata fuq cross-indication farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi oħra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika ġuvanili, marda *Crohn* pedjatrika u l-artrite

relatata mal-entesite). Id-doża rakkomandata 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 *Crohn* (*Crohn's disease*), id-doża kbira ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 5.5 μg/mL matul il-perijodu tal-bidu. Doża kbira ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 12 μg/mL matul il-perijodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 7 μg/mL.

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom CD moderata sa severa, d-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 il-punt ta' qtugħ tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 għal doża ta' manteniment Standard (40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) jew Baxxa (20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) fil-grupp ta' nies li qed jieħdu l-kura fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-serum milħuqa f'ġimgħa 4 kienu 15.7 ± 6.6 μg/mL il-pazjenti ≥ 40 kg (160/80 mg) u 10.6 ± 6.1 μg/mL għas-suġġetti <40 kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti i li baqgħu jieħdu l-kura każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab fis-serum f'ġimgħa 52 kienet 9.5 ± 5.6 μg/mL għal grupp li qed jingħata Doża Standard u 3.5 ± 2.2 μg/mL għal grupp li qed jingħata Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu kura b'adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża żdidet minn ġimgħa iva u ġimgħa le għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi 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).

F'pazjenti li għandhom kolite ulċerattiva, d-doża kbira ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 12 μg/mL matul il-perijodu tal-bidu . F'pazjenti li jbatu mil-kolite ulċerattiva li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 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, d-doża kbira ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew minn ġimgħa 1, irriżulta medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wieħed u ieħor 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 (psorijasi 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).

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-espożizzjoni u r-rispons bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u r-rispons PedAc 50. Il-konċentrazzjoni apparenti ta' adalimumab fil-plażma li tipproduċi nofs il-probabbiltà massima ta' rispons PedAc 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 kronika tal-plakka severa ġew stabbiliti għal PASI 75 u PGA ċari jew minimi, rispettivament. PASI 75 u PGA ċari jew minimi żdiedu b'konċentrazzjonijiet għoljin 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).

Eliminazzjoni

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni 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-età 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 kienx studjat f' pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali.

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doża waħda, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri 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 li b' 0, 30 u 100 mg/kg (9-17 –il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' dannu kkaġunat 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

Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Sorbitol
Polysorbate 20
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

42 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra tagħha sabiex tilqa' mid-dawl.

Siringa waħda mimlija għal lest jew pinna mimlija għal lest b'Imraldi tista' tkun maħżuna f'temperatura sa massimu ta' 25 °C għal perjodu ta' mhux aktar minn 28 ġurnata. Is-siringa jew il-pinna għandha tkun protetta mid-dawl, u titwarrab jekk ma tkunx użata f'dawk t-28 ġurnata.

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

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

0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa ta' azzar li ma jsaddadx mimlija għal-lest (ħġieġ ta' tip I), labra bil-għatu riġida, bi planġer tal-lastku (chlorobutyl), lasta tal-planġer, korp bi protezzjoni għas-sigurtà, u finger flange għall-użu tal-pazjent.

Pakkett ta':
- 1 siringa mimlija għal-lest b'2 pads tal-alkoħol
- 2 siringi mimlijin għal-lest, b' pad tal-alkoħol kull wieħed
- 4 siringi mimlijin għal-lest, b' pad tal-alkoħol kull wieħed
- 6 siringi mimlijin għal-lest, b' pad tal-alkoħol kull wieħed

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

0.8 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest li tintuża darba biss għall-użu tal-pazjent li jkun fiha siringa mimlija għal-lest. Is-siringa ġol-pinna hi magħmula minn ħġieġ ta' tip 1 b'labra ta' azzar li ma jsaddadx, protezzjoni riġida tal-labra, u planġer tal-lastku (chlorobutyl).

Pakketti ta':
- 1 pinna mimlija għal-lest b'2 pads tal-alkoħol
- 2 pinen mimlija għal-lest, b'pad tal-alkoħol kull wieħed
- 4 pinen mimlija għal-lest, b'pad tal-alkoħol kull wieħed
- 6 pinen mimlija għal-lest, b'pad tal-alkoħol kull wieħed

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

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

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Awwissu 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 29 ta' April 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata 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

Imraldi 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA 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 tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 20.0 mg sorbitol.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).
Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Imraldi meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa indikat għall-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, f'pazjenti li għandhom sentejn jew aktar, li ma kellhomx rispons kif mistenni għal kura b'mediċini anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (DMARDs). Imraldi 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). Użu ta' adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relata mal-entesite

Imraldi 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).

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka kronika severa fi tfal u adoloxxenti minn 4 snin 'il fuq u li kellhom rispons mhux adegwat jew huma kandidati mhux xierqa għal terapiji topiċi u fototerapewtiċi.

Idradenite suppurativa fl-adolexxenti

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' idradenite suppurativa (acne inversa) attiva minn moderata sa severa f'adolexxenti minn 12-il sena 'il fuq b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali ta' HS sistemika (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Il-marda *Crohn (Crohn's diease)* fit-tfal

Imraldi huwa indikat għat-trattament tal-marda attiva ta' Crohn (Crohn's diease) minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin 'il fuq) li ma kellhomx rispons kif mistenni 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

Imraldi 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 pedjatrika

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' uveite pedjatrika anterjuri kronika mhux infettiva f'pazjenti minn sentejn li kellhom rispons inadegwat għal jew li mhumiex tolleranti għat-terapija konvenzjonali, jew li fihom it-terapija konvenzjonali mhix adattata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Imraldi għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjosi u fit-trattament ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Imraldi. L-oftalmologi huma avżati biex jikkonsultaw ma' speċjalista xierqa qabel ma jinbeda t-trattament b'Imraldi (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti kkurati b'Imraldi għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ xieraq fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Imraldi 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'Imraldi, terapiji konkomitanti 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 'il fuq

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

Tabella 1. Doża ta' Imraldi 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 jintlaħaq fi 12-il ġimgħa ta' kura. It-tkomplija tal-kura għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid f'pazjenti li ma wrewx titjib f'dan iż-żmien.

Għal din l-indikazzjoni ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relatata mal-Entesite

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom 6 snin jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 2). Imraldi jingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 2. Doża ta' Imraldi għal pazjenti b'artrite relatata mal-entesite

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.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

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

Tabella 3. Doża ta' Imraldi 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' 20 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża.
≥ 30 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b' 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara ġimgħa li tibda 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'Imraldi huwa indikat, 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.

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

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

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

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi hi ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita minn 40 mg kull ġimagħtejn li tibda minn ġimgħa 1 permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

F’pazjenti adolexxenti b’rispons mhux adegwat għal Imraldi 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 il-kura b’Imraldi jekk ikun meħtieġ. Huwa rrakkomandat li l-pazjent għandu juża antisettiku topiku fuq il-leżjonijiet tal-HS tagħhom fuq bażi ta’ kuljum waqt it-trattament b’Imraldi.

Terapija kontinwa wara 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b’attenzjoni f’pazjent bl-ebda titjib f’dan il-perjodu ta’ żmien.

Jekk it-trattament jiġi interrott, Imraldi 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 fis-sezzjoni 5.1).

M’hemm l-ebda użu rilevanti ta’ adalimumab fit-tfal b’età inqas minn 12-il sena f’din l-indikazzjoni.

Il-marda Crohn (Crohn’s disease) fit-tfal

Id-doża rakkomandata ta’ Imraldi f’pazjenti bil-marda Crohn *(Crohn’s Disease)* li għandhom minn 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 4). Imraldi jittieħed permezz ta’ injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 4. Doża ta’ Imraldi għal pazjenti pedjatriċi bil-marda Crohn *(Crohn’s disease)*

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 ta’ doża ogħla tal-bidu, 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 mgħaġġel għat-terapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista’ jkun ogħla bl-użu ta’ doża ogħla tal-bidu, 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-doża:
- < 40 kg: 20 mg kull ġimgħa
- ≥ 40 kg: 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

F’każ li pazjent ma jirrispondix sa ġimgħa 12, wieħed għandu jerġa’ jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

Għal din l-indikazzjoni ma hemm l-ebda użu ta’ adalimumab li huwa rilevanti fi tfal li għandhom anqas minn 6 snin.

Kolite ulċerattiva fit-tfal

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

Tabella 5. Doża ta' Imraldi 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 żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata)	• 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

* Pazjenti pedjatriċi li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu Imraldi 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' Imraldi fit-tfal b'età inqas minn 6 snin f'din l-indikazzjoni.

Imraldi jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentazzjonijiet differenti skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Uveite pedjatrika

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi f'pazjenti pedjatriċi b'uveite li għandhom sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 6). Imraldi jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

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

Tabella 6. Doża ta' Imraldi 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'Imraldi, 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 tagħrif kliniku dwar l-użu ta' doża kbira tal-bidu ta' adalimumab fit-tfal ta' < 6 snin (ara sezzjoni 5.2).

M'hemmx użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal ta' inqas minn sentejn 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).

Indeboliment renali u/jew epatiku

Imraldi ma ġiex studjat fuq dawn il-populazzjonijiet ta' pazjenti. Ma jistgħu jsiru l-ebda rakkomandazzjonijiet rigward doża.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Siringa mimlija għal-lest u pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg huma disponibbli għal pazjenti li għandhom bżonn 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

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat-TNF huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji. Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' jżid 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'Imraldi. Minħabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tieħu sa erba' xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perjodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b'Imraldi 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 *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis*, jew *blastomycosis*, ir-riskji u l-benefiċċji tat-terapija b'Imraldi għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda l-kura (ara *Infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn*).

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura b'Imraldi, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib u għandhom jgħaddu minn evalwazzjoni dianjostika sħiħa. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, it-teħid ta' Imraldi 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' Imraldi 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' medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji

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

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 assoċjati mal-infezzjonijiet.

Tuberkulosi

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

Qabel tinbeda l-kura b'Imraldi, 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' Tfakkira 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'Imraldi 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'Imraldi, u skont rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulosi għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel ma tinbeda l-kura b'Imraldi 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 kkurati b'Imraldi. Uħud mill-pazjenti li b'suċċess rċevew kura għat-tuberkulosi attiva reġgħu żviluppaw tuberkulosi fl-istess waqt li kienu qegħdin jiġu kkurati b'adalimumab.

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

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 sintomi ta' deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, telf tal-piż, ixoqq l-għaraq għalihom, sogħla, li-jkollhom diffikultà biex jieħdu n-nifs, u/jew ikollhom infiltrati fil-pulmun jew sintomi serji oħra ta' mard sistemiku flimkien ma' jew mingħajr xokk konkomitanti, għandha tigi kkunsidrata infezzjoni fungali invażiva u l-amministrazzjoni ta' Imraldi 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.

Riattivazzjoni ta’ Epatite B

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 pożittivi għal surface antigen). Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b’Imraldi, 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’Imraldi għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta’ infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal ħafna 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 r-riattivazzjoni tal-HBV. Imraldi għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b’kura adegwata supportiva f’każ ta’ pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV.

Avvenimenti newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inluż Imraldi, ġew assoċjati f’okkażjonijiet rari, ma’ sintomi kliniċi ġodda jew taħrix ta’ sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta’ mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri fis-sistema nervuża ċentrali u jinkludu skleroži multipla u nevrite ottika u mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri fis-sistema periferali, li jinkludu s-sindromu Guillain-Barré. Min jagħti l-mediċina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta’ Imraldi fuq pazjenti li diġà għandhom jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffetwaw il-*myelin* fis-sistema nervuża ċentrali u periferali; twaqqif ta’ Imraldi għandu jiġi kkunsidrat jekk xi wieħed minn dawn id-disturbi jiżviluppaw. 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’Imraldi u regolarment matul it-trattament biex tevalwa għal disturbi ta’ demjelinizzjoni ċentrali pre-eżistenti jew li jiżviluppaw.

Reazzjonijiet allerġiċi

Matul provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji assoċjati mal-użu ta’ adalimumab, kienu rari. Reazzjonijiet allerġiċi li m’humiex serji assoċjati ma’ adalimumab, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Rapporti ta’ reazzjonijiet allerġiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati wara li ttieħed Imraldi. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allerġika serja oħra, it-teħid ta’ Imraldi għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

Fi studju ta’ 64 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika li kienu kkurati b’adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta’ tnaqqis ta’ sensittività 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 tal-limfoċiti

Fil-porzjonijiet kontrollati tal-provi kliniċi ta’ antagonisti ta’ TNF, ġew osservati aktar każi ta’ tumuri malinni, inkluż limfoma, f’pazjenti li jirċievu xi antagonist ta’ TNF, meta pparagunati 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 jew tumuri malinni oħra f’pazjenti kkurati b’xi antagonist ta’ TNF.

Ġew irrapurtati wkoll xi tumuri malinni oħra, xi whud fatali, fit-tfal, adoloxxenti, u adulti żgħar (sa 22 sena) kkurati 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 kkurati b'antagonisti tat-TNF.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti trattati b'adalimumab. Din it-tip ta' T-cell lymphoma rari hi aggressiva ħafna u ġeneralment tkun fatali. Xi wħud min dawn il-hepatosplenic T-cell lymphomas b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti żgħar adulti meta kienu qed jigu wkoll trattati 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 Imraldi għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttratati b' Imraldi (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 PUVA, għandhom jiġu eżaminati qabel u matul il-kura b'Imraldi biex isir magħruf jekk għandhomx kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrapurtati f'pazjenti kkurati bl-antagonisti ta' TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu tal-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 kkurati 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 mhuwiex magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jaffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li għandhom kolite ulċerattiva u li għandhom riskju akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (pereżempju 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. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrappurtati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika 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 Imraldi. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Imraldi f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom abnormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

Tilqim

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

Hu rrakomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jieħdu t-tilqim kollu li jifdal skont il-pariri kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdew il-kura 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 tal-qalb konġestiva

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 tal-qalb konġestiva żdiedu l-imwiet. Każi ta' fejn l-insuffiċjenza tal-qalb konġestiva marret għall-agħar ġew irrappurtati ukoll f'pazjenti li jirċievu adalimumab. Imraldi għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb ħafifa (NYHA klassi I/II). Imraldi huwa kontro-indikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). Il-kura b'Imraldi għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravawlhom is-sintomi eżistenti ta' insuffiċjenza tal-qalb konġestiva.

Proċessi awtoimmuni

Il-kura b'Imraldi tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta'anti-korpi awtoimmuni. L-impatt tal-kura b' Imraldi fit-tul fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmuni m'huwiex magħruf. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw sindromu li jixbaħ lis-sindromu tal-lupus wara li tkun ingħatat kura b'Imraldi, u jkun pożittiv għall-anti-korpi kontra DNA li hi *double stranded,* m'għandhiex tingħata aktar kura b'Imraldi (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 benefiċċju kliniku meta pparagunat mal-għoti ta' etanercept waħdu. Minħabba n-natura tal-effetti avversi li ġew osservati bil-kura ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll mal-għoti ta' anakinra flimkien ma' antagonisti ta' TNF oħra. Għalhekk, l-għoti flimkien ta'adalimumab u anakinra mhuwiex 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 possibbli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet oħra ta' potenzjal farmakoloġiku. (Ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurġiċi f'pazjenti kkurati 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 Imraldi, 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' fibroži u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurġika. Informazzjoni li għandna turi li adalimumab ma jikkaġunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-agħar, u lanqas ma jikkawżahom.

Pazjenti anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji (3.7%) f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u kkurati 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 kkurati pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Ara s-sezzjoni ta’ Tilqim aktar ’il fuq.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Sorbitol
Din il-mediċina fiha 20 mg sorbitol f’kull kunjett. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji ta’ intolleranza għall-fructose (HFI), m’għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

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 Interazzjoni 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 psorjatika li jieħdu adalimumab waħdu bħala kura, kif ukoll f’dawk li jieħdu methotrexate flimkien ma’ adalimumab. Il-formazzjoni ta’ anti-korpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma’ methotrexate, meta pparagunat mal-użu ta’ adalimumab waħdu bħala kura. L-għoti ta’ adalimumab mingħajr methotrexate rriżulta f’żieda fil-formazzjoni ta’ anti-korpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta’ adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

L-għoti flimkien ta’ Imraldi ma’ anakinra mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 “L-għoti flimkien ta’ DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta’ TNF”).

L-għoti flimkien ta’ Imraldi ma’ abatacept mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 “L-għoti flimkien ta’ DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta’ TNF”).

4.6 Fertilita, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu jużawh sa mill-inqas ħames xhur wara l-aħħar trattament b’Imraldi.

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) ikkurati b’adalimumab għallinqas matul l-ewwel trimestru u 120 mara b’RA jew CD mhux ikkurati 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 kkurati b’adalimumab b’ RA u 5/74 (6.8%) fin-nisa mhux ikkurati b’RA (OR mhux aġġustata 1.31, 95% CI 0.38-4.52) u 16/152 (10.5%) fin-nisa kkurati b’adalimumab b’CD u 3/32 (9.4%) fin-nisa mhux ikkurati 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 kkurati b’adalimumab u nisa mhux ikkurati 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 mhijiex 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, Imraldi jista' jintuża matul it-treddigħ.

Fertilita

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adalimumab ġie studjat f'9,506 pazjent fi provi pivitali kontrollati 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 *axial spondyloarthritis* (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u minn *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS), minn artrite psorjatika, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorijasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji pivitali kontrollati li nvolvew 6,089 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel ma' adalimumab, matul il-perijodu kontrollat u rrapurtar spontanju.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-istudji pivitali ma baqgħux jieħdu l-kura minħabba effetti avversi kien ta' 5.9% għall-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu adalimumab u 5.4% għal pazjenti kkurati b'mod kontrollat.

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

Reazzjonijiet avversi serji, ġew irrapurtati b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jaffetwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jaffetwa id-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), riattivazzjoni tal-HBV u tumuri malinni oħra (li jinkludu lewkimja, limfoma u HSTCL) ġew irrapurtati ukoll bl-użu ta' adalimumab.

Ġew irrapurtati wkoll reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u dawk awtoimmunitarji. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenja, anemija aplastika, avvenimenti li jaffetwaw 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.

Tabella tal-lista 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 tal-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 (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji mniżżla 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 tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' isfel u fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, pnewmonja, sinożite, fariniġite, rinofariniġite u pnewmonja virali tal-*herpes*)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, *candidiasis* u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite virali), infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu infjammazzjoni fit-tessuti tal-ġilda madwar id-difer, ċellulite, impetiġini, faxxite bin-nekrosi u ħruq ta' Sant'Antnin), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu *herpes simplex*, *herpes* fil-ħalq u infezzjonijiet fis-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni tal-fungi fil-vulva u fil-vaġina),

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
		infezzjoni fis-sistema urinarja (li tinkludi infezzjoni fil-kliewi u fis-sistema urinarja tan-naħa ta' fuq), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu l-meninġite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkulosi (li jinkludu *coccidioidomycosis, histoplasmosis* u infezzjoni tal-*mycobacterium avium complex*), infezzjonijiet tal-batterji, infezzjonijiet fl-għajnejn, divertikulite[1)]
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma tal-ġilda tat-tip *basal cell* u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip *squamous*), neoplażma beninn
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**
	Rari	Lewkemija[1)]
	Mhux magħrufa	Limfoma tat-tip hepatosplenic T-cell [1)] Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika), Sarkoma ta' Kaposi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenja (li tinkludi newtropenja u *agranulocytosis*), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, trombożitopenija
	Mhux komuni	Purpura trombożitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allerġiji (li jinkludu l-allerġija assoċjata ma' l-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarcoidosis[1)], infjammazzjoni vaskulari
	Rari	Anafilassi[1)]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil-lipidi
	Komuni	*Hypokalaemia*, żieda fl-aċtu uriku, is-sodju fid-demm ikun arormali, ipokalċimija, ipergliċemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li tinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni ħafna	Uġigħ ta' ras
	Komuni	Parasteżija (inkluża ipoestesija),

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
		emigranja, tagħfis fuq l-għerq tan-nerv
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari[1)], tregħid, newropatija
	Rari	Sklerosi multipla, disturbi li jeffetwaw il-*myelin* (bħal newrite fl-għajnejn, sindromu ta' Guillain-Barré) [1)]
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Indeboliment tal-vista, konġuntivite, blefarite, nefħa fl-għajnejn
	Mhux komuni	Viżjoni doppja
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 mijokardiku[1)], tħabbit irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva
	Rari	Attakk tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma tal-aorta, sadd fl-arterji, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali *	Komuni	Ażżma, dispneja, sogħla
	Mhux komuni	Emboliżmu fil-pulmun[1)], mard tal-interstizju tal-pulmun, mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali[1)]
	Rari	Fibrożi tal-pulmun[1)]
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Uġigħ addominali, nawseja u rimettar
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' reflux gastro-esofagali sindromu sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfaġja 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, stejatożi tal-fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
		riattivazzjoni tal-epatite B[1)] epatite awtoimmuni[1)]
	Mhux magħruf	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' psoriaża (li jinkludu psoriaża tat tip palmoplantar pustular)[1)], urtikarja, tbejnġil (li tinkludi l-purpura), dermatite (li tinkludi l-ekżema), onikoklasi, iperidrożisi, alopeċja[1)], ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq bil-lejl, marki fuq il-ġilda
	Rari	Erythema multiforme[1)], sindromu ta' Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vaskulite tal-ġilda reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda[1)]
	Mhux Magħruf	Aggravar tas-sintomi tad-dermatomijosite[1)]
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ muskolu-skeletrali
	Komuni	Spażmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal-*creatine phosphokinase* fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijoliżi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindromu bħal ta' lupus[1)]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment renali, ematurja
	Mhux komuni	Qawmien bil-lejl għall-urinazzjoni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Disfunzjoni erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata *	Komuni Ħafna	Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fil-post 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' autoantibody (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda fil-blood lactate dehydrogenase
	Mhux magħruf	Żieda fil-piż[2)]
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

* hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8

** li jinkludu l-istudji ta' estensjoni *open-label*

[1] li jinkludu informazzjoni minn rapporti spontanji
[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 bi HS ttrattati b'adalimumab kull ġimgħa kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħrufa 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 mgħażula

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti kkurati b'adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), ipparagunati ma' 7.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post tal-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 kkurati b'adalimumab, u 1.46 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati 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 kkurati b'adalimumab, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati 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' tuberkulosi (inklużi tuberkulosi b'ħafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkulosi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvadu (eż. *histoplasmosis* mifruxa jew barra l-pulmun, *blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis aspergillosis* u *listeriosis*). Ħafna mil-każi ta' tuberkulosi 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-ċelloli fil-limfa.

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjenti pedjatriċi ta' età bejn is sentejn u 17-il sena b'espożizzjoni ta' 655.6 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite). Madankollu, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjenti b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda *Crohn (Crohn's disease)*. Ebda tumuri malinni ma kienu osservati f'77 pazjenti pedjatriċi ma' 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. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 snin ta' pazjenti waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite.

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi pivitali ta' 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*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorijasi, hidradenitis suppurativa, mill-marda *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' konfidenza) 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 kontrollat (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95 % intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumabu 3.2 (1.3, 7.6) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-kanċer tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip *squamous* b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-porzjonijiet kontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji *extension 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 kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u ieħor 8.5 kull 1,000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex 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 irrapurtati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti trattati 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 determinat jekk kienx hemm anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrih stess. F'dawn il-provi, 11.9 % tal-pazjenti kkurati b'adalimumab u 8.1 % tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew bl-livelli tal-anti-korpi anti-nukleari negattivi, irrappurtaw livelli pożittivi f'ġimgħa 24. Żewġ pazjenti minn 3441 li kienu kkurati b'adalimumab fl-istudji kollha tal-artrite rewmatika u artrite psorjatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindromu li jixbaħ 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-Faži 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bl-artrite rewmatika u artrite psorjatika fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 104 ġimgħat, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ≥3 × ULN f'3.7 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u f'1.6 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ 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 f'ALT ta' ≥ 3 × ULN f'6.1 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u 1.3 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll. Ħafna miż-żidiet f'ALT seħħew waqt l-użu konkomitanti ma' methotraxate. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-ALT ta' ≥3 × ULN fil-Fażi 3 tal-prova ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ li kellhom minn 2 sa < 4 snin.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) u kolite ulċerattiva fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 52 ġimgħa, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ≥ 3 × ULN f'0.9 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u f'0.9 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ reġimi 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 fl-ALT ta' ≥ 3 × ULN f'2.6 % (5/192) tal-pazjenti li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bi Psorjasi tal-plakka bi durazzjoni ta' perjodu kkontrollat tvarja minn 12 sa 24 ġimgħa, ALT ≥ 3 × ULN seħħew f'1.8 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8 % tal-pazjenti kkurati kkontrollati.

Ebda elevazzjonijiet ta' ALT ≥ 3 × ULN ma seħħew fil-Fażi 3 ta' prova 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 bi suppurativa hidradenitis bil-perjodu ta' kontroll b'durazzjoni li tvarja minn 12 sa 16-il ġimgħa, elevazzjonijiet ta' ALT ≥3 × ULN seħħew f'0.3 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 % tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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-il ġimgħa b'esponiment medjan ta'166.5 jiem u 105.0 ≥ġurnata tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u tal-pazjenti ttrattati kkontrollati, rispettivament, elevazzjonijiet ta' ALT ≥ 3 × l-ULN seħħew f'2.4 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 2.4 % tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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 tal-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.

<u>Trattament flimkien ma' azathioprine/6-mercaptopurine</u>

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

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 rakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Imraldi huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina 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 ukoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jeħlu li huma risponsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma' xi IC_{50} ta'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-reactive (CRP) u r-rata ta' tagħqid tal-eritroċit (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 kkurati b'adalimumab ħassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Adulti b'artrite rewmatika

Adalimumab ġie evalwat fuq aktar minn 3,000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab għall-kura tal-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji

randomizzati,u *double-blind* u kontrollati ħafna. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 120 xahar.

Studju 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 anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'doži 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. Doži ta' 20, 40 jew 80 g ta' adalimumab jew plaċebo ingħataw 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. Doži ta' 20 u 40 mg ta' adalimumab ingħataw 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 ingħata 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 doži 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. Tal-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 mill-pazjenti ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg adalimumab/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 ġew maqsuma bl-adoċċ biex jieħdu jew 40 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' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le/ terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg adalimumab mgħoti waħdu ġimgħa ive u ġimgħa le u methotrexate mgħoti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimgħat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimgħat, 497 pazjent ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju open-label fejn ġie amministrat 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

L-iskop primarju fi studji RA I, II u III u l-iskop sekondarju fi studju RA IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f'Ġimgħa 24 jew 26. L-iskop primarju fi studju RA V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'Ġimgħa 52. F'ġimgħa 52, studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali 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-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b'adalimumab li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA 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 kontrollati bil-plaċebo
(Persentaġġ 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 (numru ta' ġogi bl-uġigħ u minfuħa, l-istima tal-attività tal-mard u tal-uġigħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u 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 kienu randomizzati għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 114-il pazjent komplew bi adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 5 snin. Fost dawn, 86 pazjent (75.4%) kellhom rispons għal ACR 20; 72 pazjent (63.2%) kellhom rispons għal ACR 50; u 41 pazjent (36%) kellhom rispons għal ACR 70. Minn 207 pazjenti, 81 pazjent komplew bi adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 64 pazjent (79.0%) kellhom rispons għal ACR 20; 56 pazjent (69.1%) kellhom rispons għal ACR 50; u 43 pazjent (53.1%) kellhom rispons għal ACR 70.

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

Fi Studi RA minn I-IV, pazjenti kkurati 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 għada fil-bidu tagħha u li qatt ma ngħataw methotrexate, it-terapija kombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikatament 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
(Persentaġġ 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 mgħotija 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 mgħotija 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 pazjent li kienu magħżula b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 170 pazjent komplew fuq 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 kombinata 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 kombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate (p < 0.001) u adalimumab mogħtija waħedhom bħala kura (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 suġġetti li oriġinarjament kienu magħżula b'mod każwali għal monoterapija bi adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab /methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label, 171 suġġetti 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 kkurati b'Imraldi 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) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u tnaqqis fl-ispazju fil- ġogi. Fis-6 u fit-12-il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu 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-tmin sena, 81 minn 207 pazjent li oriġinarjament kienu kkurati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 48 pazjent ma urew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mill-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas. Fl-għaxar sena, 79 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu kkurati 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-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' konfidenza[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' konfidenza ghad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.
[c] Ibbażat fuq analizi tar-rank.
[d] Tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

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' konfidenza)	Adalimumab N=274 (95% intervall ta' konfidenza)	Adalimumab /MTX N=268 (95% intervall ta' konfidenza)	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[d]	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 mgħotija 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 mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.
c. ilvalur-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-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-Puteġġ Totali *Sharp* ≤ 0.5) kien sinifikament ogħla bit-terapija kombinata 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-Puteġġ Totali Sharp modifikati kien 10.8, 9.2 u 3.9 fil-pazjenti li oriġinarjament randomizzati għal 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 skop primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz tal-indiċi ta' diżabilità tal-kwestjunarju li jassessja s-saħħa (HAQ) fl-erba' provi oriġinali adegwati u kontrollati ħafna li saru. Id-doża/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' adalimumab fl-erba'studji, urew titjib, mil-linja bażi sa Xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Stuju RA II ġara l-isetss f'Ġimgħa 52. Riżultati tal-istħarriġ tas-saħħa fil-forma l-qasira (SF 36) għad-doża/ modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' adalimumab fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS), kif ukoll punti 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 RA I, III u IV).

Fi studju RA III, ħafna mis-suġġetti kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li tkompliet il-kura matul 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 HAQ u fil-komponent fiżiku tal-SF 36 wera titjib akbar ($p < 0.001$) għat-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate versu l-kura b'methotrexate u l-kura b'Imraldi 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.

Psorijasi fil-plakka fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti li jbatu minn Psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda (≥ 10% involviment tal-BSA u l-PASI ≥ 12 jew ≥ 10) li kienu kandidati għat-terapija sistemika jew għall-fototerapija fi studji *double-blind* magħżula b'ordni addoċċ. 73% tal-pazjenti miktuba fl-Istudji tal-Psorijasi I u II kienu diġà irċevew terapija sistemika jew fototerapija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti li jbatu minn Psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess ħin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju *double-blind* magħżula b'ordni addoċċ (studju tal-Psorijasi III).

L-Istudju tal-Psorijasi I (REVEAL) evalwa 1212 pazjent fi tliet perijodi ta' kura. F'perijodu A, il-pazjenti rċevew 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 fir-riżultat tal-PASI ta' mill-inqas 75% relatat mal-linja bażi), għaddew għal perijodu 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'ordni addoċċ biex jirċievu kura attiva f'Perijodu A, reġgħu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'Perijodu 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-linja bażi medja tar-riżultat tal-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja bażi tal-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' Imraldi kontra dik ta' methotrexate u tal-plaċebo f'271 pazjent. Il-pazjenti rċevew il-plaċebo, doża inizjali ta' 7.5 mg MTX segwita b'żieda fid-doża 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'hemmx data disponibbli li tipparaguna adalimumab u MTX wara 16 -il ġimgħa ta' terapija. Pazjenti li rċevew MTX li kellhom rispons tal-PASI ta' ≥50 f'Ġimgħa 8 u/jew Ġimgħa 12 ma rċevewx aktar doża miżjuda. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-riżultat tal-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 f'Faża 2 u Faża 3 tal-istudji tal-Psorijasi kollha setgħu jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni *open-label*, li matula adalimumab ingħata għal mill-inqas 108 gimgħat addizzjonali.

Fl-istudji tal-Psorijasi I u II, l-iskop 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 Ps I (REVEAL) riżultati tal-effikaċja f'16-il ġimgħa

	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] Persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons tal-PASI ta' 75 ġie kkalkulat bħala rata rranġata skont iċ-ċentru
[b] p<0.001, adalimumab kontra l-plaċebo

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

	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 kontra l-plaċebo
[b] p<0.001 adalimumab kontra methotrexate
[c] p<0.01 adalimumab kontra l-plaċebo
[d] p<0.05 adalimumab kontra methotrexate

Fi studju I tal-Psorijasi, 28% tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġgħu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'Ġimgħa 33 meta mqabbla ma' 5% li komplew jirċievu adalimumab, p<0.001, esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (riżultat tal-PASI wara Ġimgħa 33 u f'Ġimgħa 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons tal-PASI ta' <50 relatat mal-linja bażi b'żieda minima ta' 6 punti fir-riżultat tal-PASI relattiv ma' Ġimgħa 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li intgħażlu b'ordni addoċċ biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad ġew miktuba 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 għal darba oħra, rispettivament.

Fi studju tal-Psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons għal 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 b'terapija), f'dawn il-pazjenti ir-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta' 74.7% u 59.0%, rispettivament. Wara perjodu ta' 108 ġimgħat addizzjonali ta' terapija *open-label* (total ta' 160 ġimgħa), f'analiżi il-pazjenti kollha li ma baqgħux jipparteċipaw fl-istudju minħabba li esperjenzaw effetti avversi jew minħabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li żiedu d-doża, kienu meqjusa bħala pazjenti li ma rrispondewx għall-kura. F'dawn il-pazjenti ir-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu 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 PGA mingħajr rispons jew b' rispons minimu wara 16-il ġimgħa minn meta reġgħet inbdiet il-kura, irrispettivament minn jekk dawn il-pazjenti reġgħux esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi ta' Psorijasi 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 tal-Psorijasi u dawk li m'esperjenzawx tfaċċar mill-ġdid ta' sintomi tal-Psorijasi 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 fl-DLQI (Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità ta' Ħajja). Fi studju I, it-titjib fir-riżultati tal-komponent fiżiku u mentali fil-qosor tal-SF-36 kien sinifikanti ukoll 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 r-rispons tal-PASI ta' 75 f'Ġimgħa 12 u 24, rispettivament.

Fi studju tal-Psorijasi III (REACH), l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kienu kkumparati mal-plaċebo f'72 pazjent bi psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda b'mod minn moderat sa sever u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn. Pazjenti rċevew 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) jew plaċebo għal 16-il ġimgħa. F'Ġimgħa 16, kien hemm proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti li rċevew adalimumab leħqu PGA ta' 'ċar' jew 'kważi ċar' għal psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċevew il-plaċebo (30.6% kontra 4.3%, rispettivament [p = 0.014]).

Fi studju Psorjasi IV ġew mqabbla l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ma' plaċebo f'217 pazjent adult b'psorjasi tad-dwiefer moderata sa severa. Il-pazjenti irċivew doża tal-bidu 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. Valutazzjoni tal-psorjasi tad-dwiefer tinkludi l-Indiċi Modifikata tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (mNAPSI), l-Evalwazzjoni Globali tat-Tobba tal-Psorjasi tad-dwiefer (PGA-F) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI) (ara Tabella 14). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti b-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
Ps Studju IV riżultati tal-effikaċja f'16, 26 u 52 ġimgħa

Punt ta' Tmiem	16 il-Ġimgħa Ikkontrollat bi plaċebo		26 Ġimgħa Ikkontrollat bi plaċebo		52 Ġimgħa 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 ≥2-grad ta' titjib (%)	2.9	29.7[a]	6.9	48.9[a]	61.3
Bidla perċentwail tat-total tad-dwiefer NAPSI (%)	-7.8	-44.2[a]	-11.5	-56.2[a]	-72.2

[a] $p < 0.001$, adalimumab kontra plaċebo

Pazjenti kkurati b'adalimumab urew titjib statistikament sinifikanti fis-26 Ġimgħa, meta mqabbel mal-plaċebo fil-DLQI.

Hidradenitis suppurativa fl-adulti

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

studju HS-I (PIONEER I) evalwa 307 pazjenti b'żewġ perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, pazjenti rċevew 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 rċevew adalimumab f'Perjodu A reġgħu kienu imqassma b'mod każwali f'Perjodu B sa 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo mill-Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 35). Pazjenti li kienu imqassma b'mod każwali għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'Perjodu B.

studju HS-II (PIONEER II) evalwa 326 pazjenti b'żewġ perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, pazjenti rċevew 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 bil-linja bażi terapija kontinwa ta' antibijotiċi orali matul l-istudju. Wara 12-il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċevew adalimumab f'Perjodu A reġgħu kienu imqassma b'mod każwali f'Perjodu B sa 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo mill-Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 35). Pazjenti li kienu imqassma b'mod każwali għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'Perjodu B.

Pazjenti li qegħdin jieħdu sehem 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. Il-medja tal-esponiment fil-popolazzjoni kollha ta' adalimumab kien ta' 762 jum. 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 relatati ma' HS kien evalwat bl-użu ta' Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika f'pazjenti li daħlu fl-istudju ma' punteġġ inizjali b'linja bażi ta' 3 jew aktar fuq skala ta' 11 punti.

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 relatati ma' HS (ara t-Tabella 15). Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju li l-marda tmur għal agħar matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament.

Tabella 15
Riżultati ta' effikaċja fi 12-il ġimgħa, HS studji I u II

	HS studju I		**HS studju II**	
	Plaċebo	**Adalimumab 40 mg kull ġimgħa**	**Plaċebo**	**Adalimumab 40 mg kull ġimgħa**
Hidradenitis Suppurativa rispons kliniku (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 fil-ġilda[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 li ntgħażlu kollha b'mod każwali.

[b] Fost pazjenti b'linja bażi ta' evalwazzjoni fl-uġigħ fil-ġilda relatati ma' HS ≥ 3, ibbażat fuq Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika 0 – 10; 0 = l-ebda uġigħ fil-ġilda, 10 = ħafna uġigħ fil-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 ir-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 speċifiċi għall-ġilda relatata mas-saħħa tal-ħajja, kif imkejjel bl-Indiċi tad-Dermatoloġija Kwalità tal-Ħajja (DLQI; studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjent bi trattament medikui kif imkejjel mill-Sodisfazzjon Trattament Kwestjonarju - medikazzjoni (TSQM; studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla minn l-għadd sommarju ta' komponent fiżiku tal-SF-36 (studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas risposta parzjali għall-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 kien imnaqqas għal ġimgħa iva u ġimgħa le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara t-Tabella 16).

Tabella 16
Proporzjon ta' pazjenti[a] li kisbu HiSCR[b] fil-ġimgħat 24 u 36 wara trattament assenjat mill-ġdid minn Adalimumab kull ġimgħa f'ġimgħa 12

	Placebo (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 kienu magħduda bħala pazjenti li ma wrewx rispons.

Fost pazjenti li kellhom mill-inqas rispons parzjali f'Ġimgħa 12, u li rċevew terapija kontinwa b'adalimumab kull ġimgħa, ir-rata ta' HiSCR f'Ġimgħa 48 kienet 68.3% u f'Ġimgħa 96 kien ta' 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 t-trattament b'adalimumab ġie irtirat fil-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 Crohn fl-adulti (Crohn's Disease)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew stimati f''il fuq minn 1,500 pazjent li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda *Crohn* (*Crohn's disease*) (CDAI) ≥ 220 u ≤ 450) fi studji *double-blind,* kontrollati bil-placebo, li saru b'ordni addoċċ. 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-mediċini.

Il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bħala 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 bl-addoċċ f'wieħed minn erbgħa gruppi ta' nies li kienu qegħdin jieħdu l-kura; placebo 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 bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 u 80 mg f'Ġimgħa 2 jew placebo 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 bl-addoċċ biex jingħataw 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 40 mg kull ġimgħa, jew placebo għal tul ta' studju totali ta'56 ġimgħa. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f' CDAI ≥ 70) f'ġimgħa 4 ġew isseparati minn ma' l-oħrajn u ġew analizzati separatement minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'Ġimgħa 4. It-tnaqqis tal-*corticosteroid* 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 17.

Tabella 17
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons
(Persentaġġ 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-effetti 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 esponuti għal kura oħra ta' antagonisti tat-TNF fil-passat. Iż-żamma tar-rati tat-titjib u tar-rispons huma preżentati 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 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
Iż-żamma tat-titjib kliniku u tar-rispons
(Persentaġġ ta' pazjenti)

	Placebo	**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-kortikosterojdi 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 komparati ma 30% ta' pazjenti li jirċievu l-plaċebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi wħud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa Ġimgħa 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla 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 ta' Ħajja

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

Uveite fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'pazjenti adulti bi intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva, esklużi pazjenti b'uveite anterjuri iżolati, f'żewġ studji każwali, *double-masked*, ikkontrollati bi plaċebo (UV I u II). Il-pazjenti rċevew 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 pazjent b'uveite attiva minkejja t-trattament b'kortikosterojdi (prednisone orali f'doża ta'10 sa 60 mg/kuljum). Il-pazjenti kollha rċevew doża standardizzat ta' ġimgħatejn ta' prednisone 60mg/jum meta ddaħlu fl-istudju segwit 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 inattiv li jeħtieġu trattament kroniku ta' kortikosterojdi (prednisone orali 10 sa 35 mg/kuljum) fil-linja bażi għall-kontroll tal-marda tagħhom. 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-ċelloli 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 minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw plaċebo (Ara t-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 u UV II

Analiżi 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

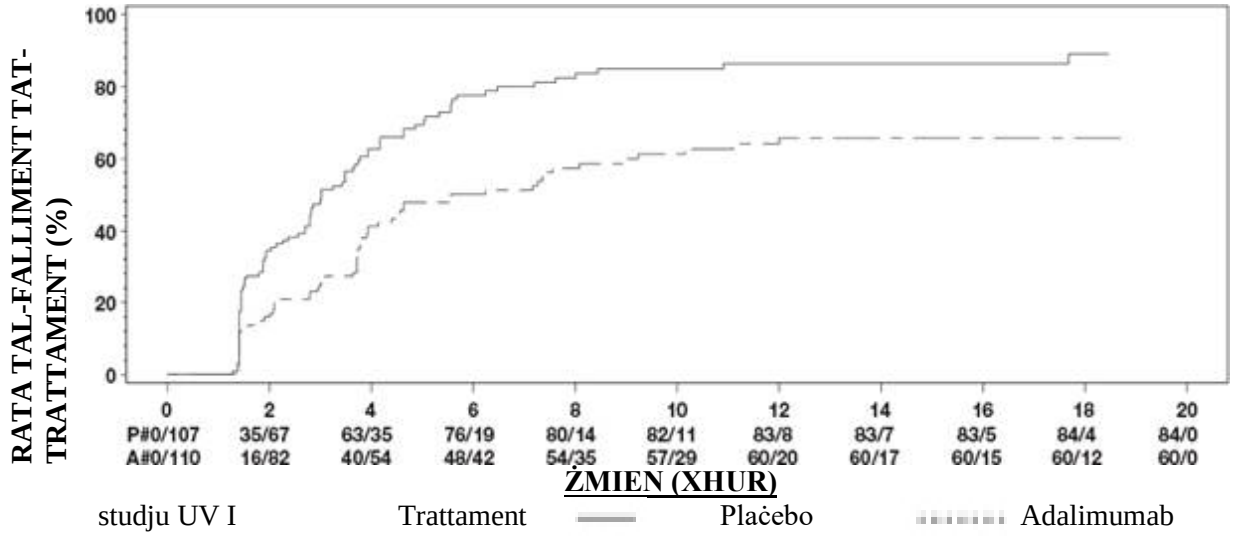
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara Ġimgħa 6 (studju UV I), jew fi jew wara Ġimgħa 2 (studju UV II), kien magħdud bħala avveniment. Dawk li waqfu minħabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċensurati fi żmien li waqfu.

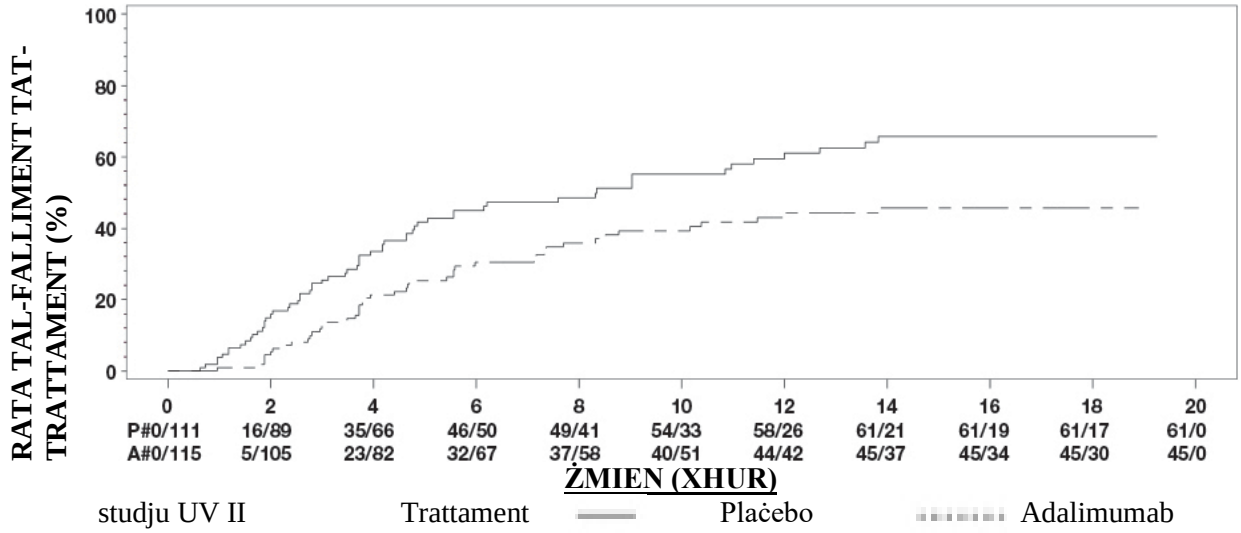
[a] HR ta' adalimumab vs plaċebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.

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

[c] NE = mhux stmat. Anqas minn nofs tas-suġġetti li kellhom 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 l-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 żviluppati 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 kwieśċenza 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

Eżitu tar-rappurtar tal-pazjent rigward il-funzjoni relatati mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta’ NEI VFQ-25. adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tal-sottopunteġġ b’differenzi medji statistikament sinifikanti għall-viżjoni ġenerali, uġigħ fl-għajn, viżjoni fil-qrib, is-saħħa mentali, u 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 ta’ adalimumab għall viżjoni tal-kulur fi studju UVI u għal viżjoni tal-kulur, 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’żewġ studji (pJIA I and 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 poli-artrite pożittiva u oligo-artrite fit-tul).

pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ adalimumab ġew studjati fi studju kollettiv *multicenter,* randomizzat,u *double-blind* f’171 tifel u tifla (li għandhom bejn 4-17-il sena) b’JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu *open-label* (OL LI) il-pazjenti kienu mqassma f’żewġ gruppi, dawk ikkurati b’MTX (methotrexate) u dawk li mhux trattati b’MTX (non-MTX). Il-pazjenti li kienu fit-taqsima ta’ non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill anqas ġimagħtejn qabel l-amministrazzjoni tal-mediċina tal-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta’ mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) u/jew prednisolone (≤ 0.2 mg/kg/ġurnata jew massimu ta’ 10 mg/ġurnata). Fil-fażi OL LI kull pazjent ircieva 24 mg/m^2 sa massimu ta’ 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa. L-ammont ta’ pazjenti mqassma skont l-eta’ u dożi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL LI ġew ippreżentati f’Tabella 20.

Tabella 20
L-ammont ta’ pazjenti mqassma skont l-età u d-doża ta’ adalimumab li ngħataw waqt il-fażi OL LI

Grupp ta’ età	Numru ta’ pazjenti f’linja bażi N (%)	Dożi minimi, medji u massimi
Minn 4 sa 7 snin	31 (18.1)	10, 20 u 25 mg
Minn 8 sa 12-il sena	71 (41.5)	20, 25 u 40 mg
Minn 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 jiġu mqassma b’mod każwali fil-fazi *double blind* (DB) u jirċievu adalimumab 24 mg/m^2 sa massimu ta’ 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 32 ġimgħa oħra jew sakemm il-marda tmur 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 ta' estensjoni *open label*.

Tabella 21
Rispons PedACR 30 fi studju JIA

Taqsima **Fażi**	**MTX**		**Mingħajr MTX**	
OL-LI 16-il ġimgħa				
Ped ACR 30 rispons (n/N)	94.1 % (80/85)		74.4 % (64/86)	
Riżultati tal-effikaċja				
Double blind ta' 32 ġimgħa	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Plaċebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (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-il ġimgħa

[a] Risponsi Ped ACR 30/50/70 f'ġimgħa 48 kienu wisq akbar minn dawk ta' pazjenti kkurati 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 kienu miżmuma sa sitt snin fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il individwu, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja bażi tal-età ta' bejn l-4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja bażi tal-età ta' bejn it-13 u 17-il sena kienu kkurati għal sitt snin jew aktar.

Meta tara kollox, ir-rispons kien ġeneralment aħjar, u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu kkurati b'adalimumab u MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta tkkunsidra dawn ir-riżultati, adalimumab hu rrakomandat biex jiġi użat flimkien ma' MTX, u użat 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 tat-tip multiċentru u "open-label" fi 32 tfal (2 - <4 snin jew li għandhom min 4 snin 'il fuq u li jiżnu <15 kg) li għandhom artrite poliartikulari attiva JIA minn moderata sa severa. Il-pazjenti rċevew 24 mg/m^2 tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le bħala doża waħda mogħtija taħt il-ġilda għal tal-anqas 24 ġimgħa. Matul dan l-istudju ħafna mill-individwi użaw MTX fl-istess ħin, b' inqas rapporti li użaw kortikosterojdi jew NSAIDs.

F'ġimgħa 12 u ġimgħa 24, ir-rispons PedACR30 kien ta' 93.5 % u 90.0 %, rispettivament, meta ntużat is-sistema ta' informazzjoni osservata. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b' PedACR50/70/90 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-rispons tal-ACR Pedjatriku 30 kien mantenut 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 ġew studjati fi studju tat-tip multiċentru, b'mod każwali, *double-blind* f'46 pazjenti pedjatriċi (6 sa 17-il sena) b'artrite moderata relatata mal-entesite. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu 24 mg/m^2 tal-arja 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 mill-perjodu *open-label* (OL) fejn il-pazjenti rċevew 24 mg/m^2 (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 b'perċentwali medja ta' tnaqqis 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 nżamm waqt il-perjodu OL f'ġimgħa 156 għal 26 minn 31 (84 %) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqgħu 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), għadd ta' ġogi minfuħa (SJC), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Psorjasi 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 severa kronika (kif definit minn involviment ta' PGA ≥4 jew >20 % BSA jew >10 % involviment ta' BSA b'leżjonijiet ħoxnin ħafna jew PASI ≥ 20 jew ≥ 10 bi involviment tal-wiċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn klinikament rilevanti) li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u ħeljoterapija jew fototerapija.

Pazjenti rċevew 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 u li ngħataw adalimumab 0.8 mg/kg kellhom risponsi pożittivi tal-effikaċja (eż, PASI 75) milli dawk każwali għal 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le jew MTX.

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

	MTX[a] N = 37	Adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le N = 38
PASI 75[b]	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 irtirati mit-trattament għal 36 ġimgħa u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA b'mill-inqas 2 gradi). 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 mill-ġdid 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-rispons xejn jew minimali ta' PASI 75 u PGA inżammu 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. L-effikaċja ta' adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolexxenti b'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. Is-sigurtà tad-doża rakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolexxenti bi HS hija bbażata fuq cross-indication tal-profil tas-sigurtà ta' adalimumab kemm f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi b'dożi simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

Il-marda Crohn (Crohn's disease) fit-tfal

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multiċentrali, każwali, *double-blind* li saret biex tkun evalwata l-effikaċja u s-sigurtà fil-bidu tal-kura u waqt il-manteniment tal-kura b'doża li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (< 40 kg or ≥ 40 kg). Din il-prova saret f'192 individwi pedjatriċi li għandhom bejn 6 u 17(inkluż)–il sena, bil-marda *Crohn* (CD) moderata sa severa definita bħala punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* fit-Tfal (PCDAI) > 30. F'dawn l-individwi, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluż kortikosterojde u/jew immunomodulatur) għal CD. Is-suġġetti setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kinux jittolleraw infliximab.

L-individwi kollha ngħataw terapija tal-bidu *open-label* b'doża fuq bażi tal-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 riżultat 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 preżentati 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 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-immunimidulaturi[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* Doża Baxxa.
[2] Terapija bl-immunosuppressanti setgħat tkun mwaqqfa biss f'ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu ssodisfa l-kriterji tar-rispons kliniku
[3] Definita bħala l-għeluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-Linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekkutivi wara il-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 wkoll 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 fir-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), jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (eow). 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 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' Imraldi 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 (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'dożi ta' manteniment massimi double-blind ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (0.6 mg/kg) u ta' 40 mg kull ġimgħa (0.6 mg/kg) (Tabella 27).

Tabella 27
Riżultati tal-effikaċja f'ġimgħa 52

	Adalimumab[a] massimu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N = 31	**Adalimumab[b] massimu ta' 40 mg kull ġimgħa** 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 / placebo 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 ġimgħa iva u ġimgħa le N = 31	**Adalimumab[e] massimu ta' 40 mg kull ġimgħa** 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, placebo 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) kull ġimgħa.

Uveite pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali, *double masked*, studju kkontrollat b'90 pazjent pedjatriku minn 2 sa < 18-il sena b'uveite anterjuri mhux

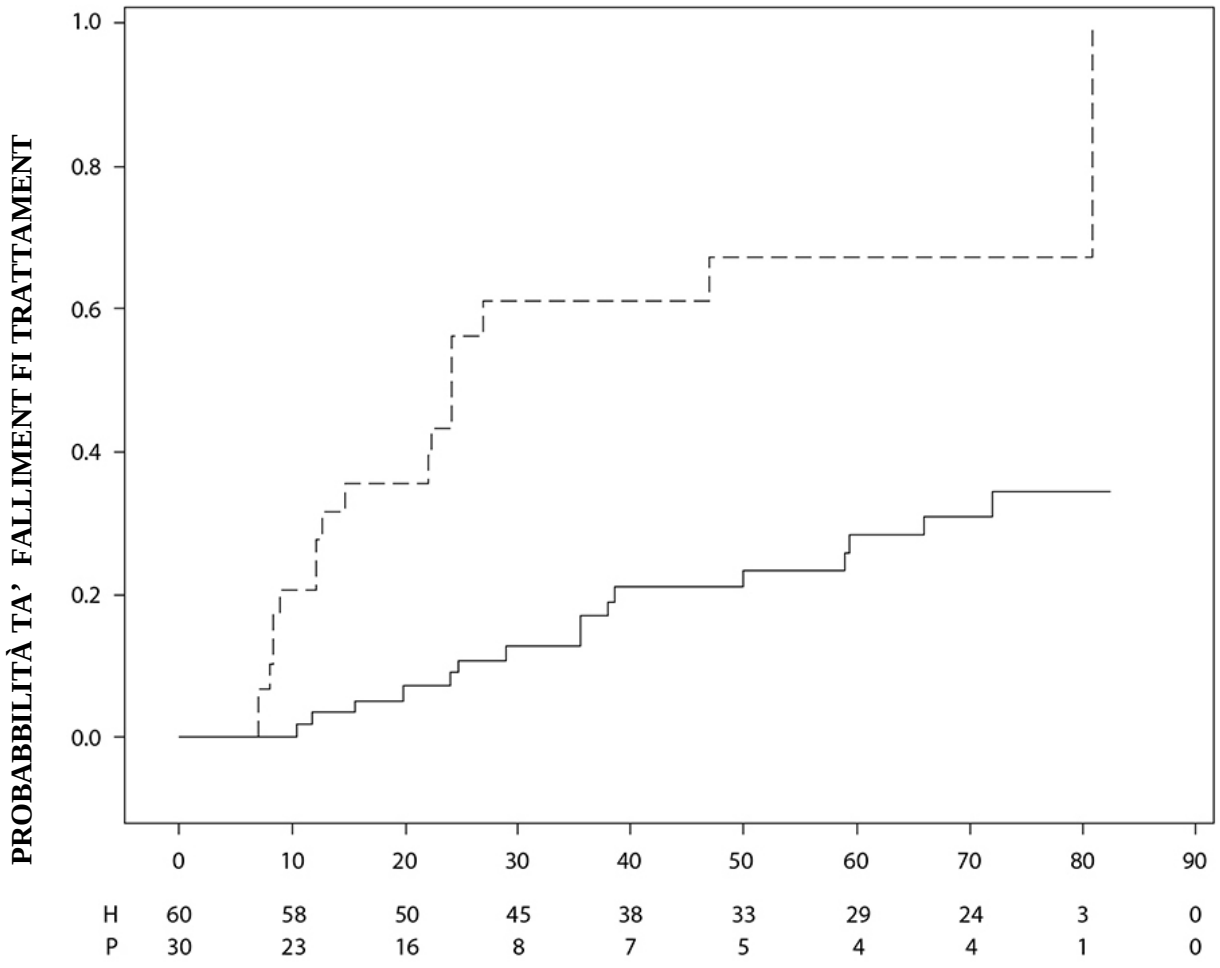
infettiva assoċjata ma’ JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il ġimgħa bi trattament ta’ methotrexate. Il-pazjenti rċivew plaċebo jew 20 mg adalimumab (jekk < 30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥ 30 kg) ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta’ methotrexate.

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’ mediċini konkomitanti, u sospensjoni tal-kura b’perjodu ta’ estensjoni 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 kkurati bi plaċebo, filwaqt li l-ħin medjan għall-falliment fit-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi kkurati 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 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/m^2 (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, *trough steady-state* medju ta' koncetrazzjoni 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) 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/m^2 *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-ammistrazzjoni ta' 24 mg/m^2 (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lill-pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, il-konċentrazzjonijiet minimi u massimi medji fi stat fiss (valuri mkejla f'Ġimgħa 24) ta' adalimumab fis-serum kienu 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 g/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 *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, d-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 il-punt ta' qtugħ tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'Ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 għal doża ta' manteniment Standard (40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) jew Baxxa (20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) fil-grupp ta' nies li qed jieħdu l-kura fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-serum milħuqa f'Ġimgħa 4 kienu 15.7±6.6 µg/mL il-pazjenti ≥ 40 kg (160/80 mg) u 10.6±6.1 µg/mL għas-suġġetti < 40 kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti li baqgħu jieħdu l-kura każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab fis-serum f'Ġimgħa 52 kienet 9.5±5.6 µg/mL għal grupp li qed jingħata Doża Standard u 3.5±2.2 µg/mL għal grupp li qed jingħata Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu kura b'adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża żdidet minn ġimgħa iva u ġimgħa le għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi 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 (psorijasi 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.

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-espożizzjoni u r-rispons bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u r-rispons PedAc 50. Il-konċentrazzjoni apparenti ta' adalimumab fil-plażma li tipproduċi nofs il-probabbiltà massima ta' rispons PedAc 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 kronika tal-plakka severa ġew stabbiliti għal PASI 75 u PGA ċari jew minimi, rispettivament. PASI 75 u PGA ċari jew minimi żdiedu b'konċentrazzjonijiet għoljin 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 (V_{ss}) 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 5μg/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-psorijasi, 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 bi hidradenitis suppurativa, doża ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'80 mg f'Ġimgħa 2 kisbu konċentrazzjonijiet baxxi t'adalimumab fis-serum ta' madwar 7-8 μg/mL f'Ġimgħa 2 u Ġimgħa 4. Livelli minimali medji fissi tal-konċentrazzjoni f'Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 36 kienu bejn wieħed u ieħor 8 sa 10 μg/mL matul trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa.

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), id-doża kbira ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 5.5 μg/mL matul il-perijodu tal-bidu. Doża kbira ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 12 μg/mL matul il-perijodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 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, d-doża kbira ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew minn Ġimgħa 1, irriżulta medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wieħed u ieħor 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 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-età 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 kienx studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali.

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doża waħda, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri 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 li b' 0, 30 u 100 mg/kg (9-17 –il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' dannu kkaġunat 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

Sodium citrate
Citric acid monohydrate
Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Sorbitol
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbilitajiet

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 il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’kunjett li jintuża darba biss (ħġieġ tat-tip 1), mgħammar b’tappijiet tal-lastku, bil-piegi tal-aluminju u siġilli tat-tip flip-off.

Pakkett ta’ żewġ kaxxi li jkun fihom:
Kunjett (0.8 mL soluzzjoni sterili), siringa għall-injezzjoni sterili vojta, labra, adapter tal-kunjett u żewġ pads tal-alkoħol.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/17/1216/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta’ Awwissu 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 29 ta’ April 2022

10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata 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

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Kull siringa mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.4 mL fiha 40 mg adalimumab.

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

Kull pinna mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.4 mL fiha 40 mg adalimumab.

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Dan il-prodott mediċinali ma fih l-ebda eċċipjent(i) b'effett magħruf.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)
Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatika

Imraldi, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għat-:

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

Imraldi jista' jingħata waħdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tat-trattament 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 imkejjel permezz ta' *X-ray*, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Imraldi meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa indikat għall-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ, f'pazjenti li għandhom sentejn jew aktar, li ma kellhomx rispons kif mistenni għal kura b'mediċini anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (DMARDs – *disease-modifying anti-rheumatic drugs*). Imraldi 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). Użu ta' adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relata mal-entesite

Imraldi 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).

Spondiloartrite assjali

Spondilite bl-ankilożi (AS – ankylosing spondylitis)

Imraldi huwa indikat għall-kura ta' adulti bi spondiloartrite assjali severa li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw kura konvenzjonali.

Spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Imraldi huwa indikat għall-kura ta' adulti li jbatu minn spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS imma b'sinjali oġġettivi għoljin ta' infjammazzjoni minn CRP elevata u/jew MRI, li ma kellhomx rispons adegwat jew ma jittolerawx il-mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Artrite Psorjatika

Imraldi huwa indikat għall-kura ta' artrite psorjatika attiva u progressiva f'adulti meta r-rispons tagħhom għal mediċini anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard, inkluż methotrexate, ma jkunx adegwat.

Ġie ppruvat li, f'pazjenti li jbatu minn sottotipi poliartikulari simetriċi ta' din il-marda (ara sezzjoni 5.1), adalimumab inaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-ġogi periferali kif imkejjel permezz ta' *X-ray*, u jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorjasi

Imraldi huwa indikat għall-trattament ta' psorijasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa, f'pazjenti adulti li huma kandidati għal terapija sistemika.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka kronika severa fi tfal u adoloxxenti minn 4 snin 'il fuq u li kellhom rispons mhux adegwat għal, jew huma kandidati mhux xierqa għal terapiji topiċi u fototerapewtiċi.

Idradenite suppurativa (HS – *hidradenitis suppurativa*)

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' idradenite suppurativa (acne inversa) attiva minn moderata sa severa fl-adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'il fuq b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali ta' HS sistemika (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Il-marda Crohn (*Crohn*'s *disease*)

Imraldi huwa indikat għal trattament tal-marda Crohn attiva minn moderata sa severa, f'pazjenti adulti, li, minkejja terapija sħiħa u adegwata li jkunu ingħataw b'xi *corticosteroid* u/jew b'xi immunosoppressiv, xorta ma kellhomx rispons; jew li huma intolleranti għal, jew għandhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

Il-marda Crohn (Crohn's diease) fit-tfal

Imraldi huwa indikat għat-trattament tal-marda attiva ta' Crohn (Crohn's diease) minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin 'il fuq) li ma kellhomx rispons kif mistenni 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

Imraldi huwa indikat għal trattament ta' kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw kura konvenzjonali li tinkludi kortikosteroidi u 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew f'pazjenti li għandhom intolleranza jew kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Imraldi 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

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

Uveite pedjatrika

Imraldi huwa indikat għat-trattament ta' uveite pedjatrika anterjuri kronika mhux infettiva f'pazjenti minn sentejn li kellhom rispons inadegwat għal jew li mhumiex tolleranti għat-terapija konvenzjonali, jew li fihom it-terapija konvenzjonali mhix adattata.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Imraldi għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjosi u fit-trattament ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Imraldi. L-oftalmologi huma avżati biex jikkonsultaw ma' speċjalista xierqa qabel ma jinbeda t-trattament b'Imraldi (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti kkurati b'Imraldi għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ xieraq fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Imraldi 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'Imraldi, terapiji konkomitanti oħra (eż., kortikosterojdi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Artrite rewmatika

Id-doża ta’ Imraldi rakkomandata 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’Imraldi.

Il-glukokortikojdi, saliċilati u mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs), jew mediċini analġeżiċi jistgħu jitkomplew waqt il-kura b’Imraldi. Rigward it-teħid flimkien ta’ Imraldi ma’ mediċini anti-rewmatiċi minbarra methotrexate li jaffettwaw il-proċess tal-mard, ara sezzjoni 4.4 u 5.1.

Meta Imraldi jingħata bħala trattament waħdu, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-doża ta’ adalimumab għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Id-dejta disponibbli tissuġġerixxi li r-rispons kliniku huwa normalment milħuq fi żmien 12-il ġimgħa ta’ trattament. It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid f’każ li pazjent li ma jirrispondix f’dan il-perjodu ta’ żmien.

Twaqqif tad-doża

Jista’ jkun hemm bżonn li d-doża titwaqqaf, bħal pereżempju qabel xi intervent kirurġiku jew xi infezzjoni serja.

Minn tgħarif li għandna jidher li jekk jerġa’ jingħata adalimumab wara li jkun twaqqaf għal 70 ≥ġurnata jew aktar, dan iwassal għall-istess rispons kliniku u profil ta’ sigurtà li jixbah lil dak ta’ qabel ma twaqqfet id-doża.

Spondilite bl-ankiloż, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta’ AS (ankylosing spondylitis) u artrite psorjatika.

Id-doża ta’ Imraldi rakkomandata għal pazjenti li jbatu minn spondilite bl-ankiloż, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta’ AS u għal pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, hija ta’ 40 mg adalimumab li tittieħed bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta’ injezzjoni taħt il-ġilda.

L-informazzjoni li għandna tindika, li s-soltu, ir-rispons kliniku jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta’ trattament. Wieħed għandu jirrikonsidra jekk għandhiex titkompla t-terapija f’każ ta’pazjent li ma jkunx irrisponda f’dan il-perjodu ta’ żmien.

Psorijasi

Id-doża ta’ Imraldi rakkomandata 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-perjodu.

Wara aktar minn 16-il ġimgħa, pazjenti b’rispons mhux adegwat għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-doża għal 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-doża tista’ sussegwentement tiġi mnaqqsa għal 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Idradenite suppurativa

Ir-reġimen tad-doża ta' Imraldi rakkamondata għal pazjenti adulti b'idradenite suppurativa (HS) hija inizjalment ta' 160 mg f'Jum 1 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti minn 80 mg żewġ ġimgħat wara f'Jum 15 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda). Ġimagħtejn wara (Jum 29) kompli b'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'Imraldi jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża likwidu topiku antisettiku għall-ħasil fuq il-leżjonijiet HS tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Imraldi.

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

Jekk it-trattament għandu jiġi interrott, Imraldi 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).

Il-marda Crohn (Crohn's disease)

Id-dożaġġ rakkomandat biex tinbeda l-kura b'Imraldi fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda ta' Crohn (*Crohn's disease*) b'attività moderata sa severa, huwa ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwiti b'40 mg f'ġimgħa 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel għat-terapija, il-programm ta' kura b'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' effetti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun ogħla.

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

Waqt il-kura ta' manteniment, il-kortikosterojdi jistgħu jitnaqqsu ftit ftit b'mod konformi mal-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenifikaw minn żieda fid-doża għal 40 mg Imraldi 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 li titkompla 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.

Kolite ulċerattiva

Id-doża inizjali ta' Imraldi rakkomandata għal pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva minn moderata sa severa, hija ta' 160 mg mogħtija 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 t-trattament tal-bidu, id-doża rakkomandata hi ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'injezzjoni għal taħt il-ġilda.

Waqt trattament ta' manteniment kortikosterojdi jistgħu jitnaqqsu bil-mod b'mod konformi mal-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenifikaw minn żieda fid-dożasa 40 mg Imraldi kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

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

Uveite

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi għal pazjenti adulti b'uveite hija doża inizjali ta' 80 mg, segwita b'40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara li tibda l-ewwel doża. Hemm esperjenza limitata fil-bidu tat-trattament b'Imraldi waħdu. It-trattament b'Imraldi jista' jinbeda flimkien ma' kortikosterojdi u/jew ma' aġenti immunomodulatorji oħrajn li mhumiex bijoloġiċi. Kortikosterojdi konkomitanti jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħux jingħataw b'mod konformi mal-prattika klinika li tibda ġimagħtejn wara li jkun beda it-trattament b'Imraldi.

Huwa rakkomandat li l-benefiċċju u r-riskju tat-trattament li jitkompla għal perjodu ta' żmien twil għandu jiġi evalwat fuq bażi annwali (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

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

Is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi huma disponibbli biss f'doża ta' 40 mg. Għalhekk, is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi ma jistgħux jingħataw lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas mid-doża sħiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw preżentazzjonijiet oħrajn li joffru dik l-għażla.

Artrite idjopatika taż-żgħażagħ

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

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

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

Piż tal-azjent	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 jintlaħaq fi 12-il ġimgħa ta' kura. It-tkomplija tal-kura għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid f'pazjenti li ma wrewx titjib f'dan iż-żmien.

Għal din l-indikazzjoni ma hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relatata mal-Entesite

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom 6 snin jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 2). Imraldi jingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 2. Doża ta' Imraldi għal pazjenti b'artrite relatata mal-entesite

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.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

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

Tabella 3. Doża ta' Imraldi 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' 20 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża.
≥ 30 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b' 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara ġimgħa li tibda 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'Imraldi huwa indikat, 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.

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

M'hemm l-ebda provi kliniċi b'adalimumab f'pazjenti adolexxenti b'HS. Il-pożoloġija ta' adalimumab f'dawn il-pazjenti ġiet iddeterminata minn immudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi hi ta' 80 mg f'ġimgħa 0 segwita minn 40 mg kull ġimagħtejn li tibda minn ġimgħa 1 permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

F'pazjenti adolexxenti b'rispons mhux adegwat għal Imraldi 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 il-kura b'Imraldi jekk ikun meħtieġ. Huwa rrakkomandat li l-pazjent għandu juża antisettiku topiku fuq il-leżjonijiet tal-HS tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Imraldi.

Terapija kontinwa wara 12-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'pazjent bl-ebda titjib f'dan il-perjodu ta' żmien.

Jekk it-trattament jiġi interrott, Imraldi 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 fis-sezzjoni 5.1).

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fit-tfal b'età inqas minn 12-il sena f'din l-indikazzjoni.

Il-marda Crohn (Crohn's disease) fit-tfal

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi f'pazjenti bil-marda Crohn *(Crohn's Disease)* li għandhom minn 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 4). Imraldi jittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Tabella 4. Doża ta' Imraldi għal pazjenti pedjatriċi bil-marda Crohn *(Crohn's disease)*

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 ta' doża ogħla tal-bidu, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 80 mg f'ġimgħa 0 and 40 mg f' ġimgħa 2	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	• 80 mg f'ġimgħa u 40 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 ta' doża ogħla tal-bidu, tista' tintuża d-doża li ġejja: • 160 mg f'ġimgħa 0 and 80 mg f'ġimgħa 2	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

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

F'każ li pazjent ma jirrispondix sa ġimgħa 12, wieħed għandu jerġa' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

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

Kolite ulċerattiva fit-tfal

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

Tabella 5.
Doża ta' Imraldi 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 żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata)	• 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

* Pazjenti pedjatriċi li jagħlqu 18-il sena waqt li jkunu qed jieħdu Imraldi 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' Imraldi fit-tfal b'età inqas minn 6 snin f'din l-indikazzjoni.

Imraldi jista' jkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentazzjonijiet differenti skont il-ħtiġijiet ta' trattament individwali.

Artrite Psorjatika u spondiloartrite assjali li jinkludi spondilite bl-ankiloża

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal għal indikazzjonijiet ta' spondilite bl-ankiloża u artrite psorjatika.

Uveite pedjatrika

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi f'pazjenti pedjatriċi b'uveite li għandhom sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 6). Imraldi tittieħed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

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

Tabella 6. Doża ta' Imraldi 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'Imraldi, 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 tagħrif kliniku dwar l-użu ta' doża kbira tal-bidu ta' adalimumab fit-tfal ta' < 6 snin (ara sezzjoni 5.2).

M'hemmx użu rilevanti ta' adalimumab fi tfal ta' inqas minn sentejn 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).

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Imraldi jingħata b’injezzjoni taħt il-ġilda. Istruzzjonijiet kompluti huma pprovduti fil-fuljett ta’ tagħrif.

Siringa mimlija għal-lest u pinna mimlija għal-lest ta’ 40 mg huma disponibbli għal pazjenti li għandhom bżonn doża sħiħa ta’ 40 mg.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attivi 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).

4.5 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat-TNF huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji. Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista’ jżid 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’Imraldi. Minħabba li l-eliminazzjoni ta’ adalimumab tista’ tieħu sa erba’ xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perjodu.

F’pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m’għandhiex tinbeda kura b’Imraldi 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 *histoplasmosis, coccidioidomycosis,* jew *blastomycosis,* ir-riskji u l-benefiċċji tat-terapija b’Imraldi għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda l-kura (ara Infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn).

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura b’Imraldi, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib u għandhom jgħaddu minn evalwazzjoni dianjostika sħiħa. F’każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, it-teħid ta’ Imraldi 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’ Imraldi 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’ medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis ikkawżati minn batterji, myco-batterji, fungus invażiv, 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 assoċjati mal-infezzjonijiet.

Tuberkulosi

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

Qabel tinbeda l-kura b'Imraldi, 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' Tfakkira 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'Imraldi 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'Imraldi, u skont rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulosi għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel ma tinbeda l-kura b'Imraldi 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 kkurati bi adalimumab. Uħud mill-pazjenti li b'suċċess rċevew kura għat-tuberkulosi attiva reġgħu żviluppaw tuberkulosi fl-istess waqt li kienu qegħdin jiġu kkurati b'adalimumab.

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

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 sintomi ta' deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, telf tal-piż, ixoqq l-għaraq għalihom, sogħla, li-jkollhom diffikultà biex jieħdu n-nifs, u/jew ikollhom infiltrati fil-pulmun jew sintomi serji oħra ta' mard sistemiku flimkien ma' jew mingħajr xokk konkomitanti, għandha tigi kkunsidrata infezzjoni fungali invażiva u l-amministrazzjoni ta' Imraldi 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.

Riattivazzjoni ta' Epatite B

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 pożittivi għal-surface antigen). Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b'Imraldi, 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'Imraldi għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal ħafna 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 r-riattivazzjoni tal-HBV. Imraldi għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata supportiva f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV.

Avvenimenti Newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inluż adalimumab, ġew assoċjati f'okkażjonijiet rari, ma' sintomi kliniċi ġodda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri fis-sistema nervuża ċentrali u jinkludu skleroži multipla u nevrite ottika u mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri fis-sistema periferali, li jinkludu s-sindromu Guillain-Barré. Min jagħti l-mediċina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Imraldi fuq pazjenti li diġà għandhom jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffetwaw il-*myelin* fis-sistema nervuża ċentrali u periferali; twaqqif ta' Imraldi għandu jiġi kkunsidrat jekk xi wieħed minn dawn id-disturbi jiżviluppaw. 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'Imraldi u regolarment matul it-trattament biex tevalwa għal disturbi ta' demjelinizzjoni ċentrali pre-eżistenti jew li jiżviluppaw.

Reazzjonijiet allerġiċi

Matul provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji assoċjati mal-użu ta' adalimumab, kienu rari. Reazzjonijiet allerġiċi li m'humiex serji assoċjati ma' adalimumab, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Rapporti ta' reazzjonijiet allerġiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati wara li ttieħed adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allerġika serja oħra, it-teħid ta' Imraldi għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

Fi studju ta' 64 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika li kienu kkurati b'adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensittività 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 tal-limfoċiti

Fil-porzjonijiet kontrollati tal-provi kliniċi ta' antagonisti ta' TNF, ġew osservati aktar każi ta' tumuri malinni, inkluż limfoma, f'pazjenti li jirċievu xi antagonist ta' TNF, meta pparagunati 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 jew tumuri malinni oħra f'pazjenti kkurati b'xi antagonist ta' TNF.

Ġew irrapurtati wkoll xi tumuri malinni oħra, xi wħud fatali, fit-tfal, adoloxxenti, u adulti żgħar (sa 22 sena) kkurati 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 kkurati b'antagonisti tat-TNF.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti trattati b' adalimumab. Din it-tip ta' T-cell lymphoma rari hi aggressiva ħafna u ġeneralment tkun fatali. Xi wħud min dawn il-hepatosplenic T-cell lymphomas b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti żgħar adulti meta kienu qed jigu wkoll trattati 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 hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttratati b' Imraldi (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 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 PUVA, għandhom jiġu eżaminati qabel u matul il-kura b'Imraldi biex isir magħruf jekk għandhomx kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrapurtati f'pazjenti kkurati bl-antagonisti ta' TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu tal-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 kkurati 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 mhuwiex magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jaffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li għandhom kolite ulċerattiva u li għandhom riskju akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (pereżempju 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. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopenia,* lewkopenja) ma ġewx irrappurtati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika 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 Imraldi. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Imraldi f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom abnormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

Tilqim

Fi studju li sar fuq 226 individwi adulti li jbatu minn artrite rewmatika u li kienu kkurati b'adalimumab jew bil-plaċebo, ġew osservati risponsi simili ta'anti-korpi għat-tilqima pnewmokokkali b'vaċċin standard 23-valent u t-tilqima tal-virus trivalenti tal-influwenza. M'hawn l-ebda

informazzjoni dwar it-trasmissjoni sekondarja tal-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-pariri kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdew il-kura 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 tal-qalb konġestiva

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 tal-qalb konġestiva żdiedu l-imwiet. Każi ta' fejn l-insuffiċjenza tal-qalb konġestiva marret għall-agħar ġew irrappurtati ukoll f'pazjenti li jirċievu adalimumab. Imraldi għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb ħafifa (NYHA klassi I/II). Imraldi huwa kontro-indikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). Il-kura b'Imraldi għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravawlhom is-sintomi eżistenti ta' insuffiċjenza tal-qalb konġestiva.

Proċessi awtoimmuni

Il-kura b'Imraldi 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-sindromu tal-lupus wara li tkun ingħatat kura b'Imraldi, u jkun pożittiv għall-anti-korpi kontra DNA li hi *double stranded,* m'għandhiex tingħata aktar kura b'Imraldi (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 benefiċċju kliniku meta pparagunat mal-għoti ta' etanercept waħdu. Minħabba n-natura tal-effetti avversi li ġew osservati bil-kura ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll mal-għoti ta' anakinra flimkien ma' antagonisti ta' TNF oħra. Għalhekk, l-għoti flimkien ta'nadalimumab u anakinra mhuwiex 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 possibbli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet oħra ta' potenzjal farmakoloġiku. (Ara sezzjoni 4.5).

Kirurġija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurġiċi f'pazjenti kkurati 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 Imraldi, 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' fibroži u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurġika. Informazzjoni li għandna turi li adalimumab ma jikkaġunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-agħar, u lanqas ma jikkawżahom.

Pazjenti anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Ara s-sezzjoni ta’ Tilqim aktar ’il fuq.

Eċċipjenti b’effett magħruf

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 Interazzjoni 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 psorjatika li jieħdu adalimumab waħdu bħala kura, kif ukoll f’dawk li jieħdu methotrexate flimkien ma’ adalimumab. Il-formazzjoni ta’ anti-korpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma’ methotrexate, meta pparagunat mal-użu ta’ adalimumab waħdu bħala kura. L-għoti ta’ Imraldi mingħajr methotrexate rriżulta f’żieda fil-formazzjoni ta’ anti-korpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta’ adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

L-għoti flimkien ta’ Imraldi ma’ anakinra mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 “L-għoti flimkien ta’ DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta’ TNF”).

L-għoti flimkien ta’ Imraldi ma’ abatacept mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 “L-għoti flimkien ta’ DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta’ TNF”).

4.6 Fertilita, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu jużawh sa mill-inqas ħames xhur wara l-aħħar trattament b’ Imraldi.

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) ikkurati b’adalimumab għallinqas matul l-ewwel trimestru u 120 mara b’RA jew CD mhux ikkurati 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 kkurati b’adalimumab b’ RA u 5/74 (6.8%) fin-nisa mhux ikkurati b’RA (OR mhux aġġustata 1.31, 95% CI 0.38-4.52) u 16/152 (10.5%) fin-nisa kkurati b’adalimumab b’CD u 3/32 (9.4%) fin-nisa mhux ikkurati 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 kkurati b’adalimumab u nisa mhux ikkurati 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 mhijiex 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.

Fertilita

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adalimumab ġie studjat f'9,506 pazjent fi provi pivitali kontrollati 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 *axial spondyloarthritis* (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u minn *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS), minn artrite psorjatika, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorijasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji pivitali kontrollati li nvolvew 6,089 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel matul il-perijodu kontrollat u rrapurtar spontanju.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-istudji pivitali ma baqgħux jieħdu l-kura minħabba effetti avversi kien ta' 5.9% għall-pazjenti li kienu qegħdin jieħdu adalimumab u 5.4% għal pazjenti kkurati b'mod kontrollat.

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

Reazzjonijiet avversi serji, ġew irrapurtati b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jeffetwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jaffetwa id-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), riattivazzjoni tal-HBV u tumuri malinni oħra (li jinkludu lewkimja, limfoma u HSTCL) ġew irrapurtati ukoll bl-użu ta' adalimumab.

Ġew irrapurtati wkoll reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u dawk awtoimmunitarji. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenja, anemija aplastika, avvenimenti li jaffetwaw 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.

Tabella tal-lista 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 tal-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 (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). 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 tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' isfel u fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, pnewmonja, sinożite, fariniġite, rinofarinġite u pnewmonja virali tal-*herpes*)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, *candidiasis* u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite virali), infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu infjammazzjoni fit-tessuti tal-ġilda madwar id-difer, ċellulite, impetiġini, faxxite bin-nekrosi u ħruq ta' Sant'Antnin), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu *herpes simplex*, *herpes* fil-ħalq u infezzjonijiet fis-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni tal-fungi fil-vulva u fil-vaġina), infezzjoni fis-sistema urinarja (li tinkludi infezzjoni fil-kliewi u fis-sistema urinarja tan-naħa ta' fuq), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu l-meninġite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkulosi (li jinkludu *coccidioidomycosis*, *histoplasmosis* u infezzjoni tal-*mycobacterium avium complex*), infezzjonijiet tal-batterji, infezzjonijiet fl-għajnejn, divertikulite[1)]
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma tal-ġilda tat-tip *basal cell* u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip *squamous*), neoplażma beninn
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**
	Rari	Lewkemija[1)]
	Mhux magħrufa	Limfoma tat-tip hepatosplenic T-cell [1)] Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika), Sarkoma ta' Kaposi
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenja (li tinkludi newtropenja u *agranulocytosis*), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, trombożitopenija
	Mhux komuni	Purpura trombożitopenika idjopatika

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Panċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allerġiji (li jinkludu l-allerġija assoċjata ma' l-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarcoidosis[1)], infjammazzjoni vaskulari
	Rari	Anafilassi[1)]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil-lipidi
	Komuni	*Hypokalaemia*, żieda fl-aċtu uriku, is-sodju fid-demm ikun arormali, ipokalċimija, ipergliċemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li tinkludi 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)], tregħid, newropatija
	Rari	Sklerosi multipla, disturbi li jeffetwaw il-*myelin* (bħal newrite fl-għajnejn, sindromu ta' Guillain-Barré) [1)]
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Indeboliment tal-vista, konġuntivite, blefarite, nefħa fl-għajnejn
	Mhux komuni	Viżjoni doppja
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 mijokardiku[1)], ħabbit irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb konġestiva
	Rari	Attakk tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma tal-aorta, sadd fl-arterji, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali *	Komuni	Ażżma, dispneja, sogħla
	Mhux komuni	Emboliżmu fil-pulmun[1)], mard tal-interstizju tal-pulmun,

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
		mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali[1)]
	Rari	Fibrożi tal-pulmun[1)]
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Uġigħ addominali, nawseja u rimettar
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' reflux gastro-esofagali sindromu sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfaġja 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, stejatożi tal-fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite riattivazzjoni tal-epatite B[1)] epatite awtoimmuni[1)]
	Mhux magħruf	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' psoriażi (li jinkludu psoriażi tat tip palmoplantar pustular)[1)], urtikarja, tbejnġil (li tinkludi l-purpura), dermatite (li tinkludi l-ekżema), onikoklasi, iperidrożisi, alopeċja[1)], ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq bil-lejl, marki fuq il-ġilda
	Rari	Erythema multiforme[1)], sindromu ta' Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vaskulite tal-ġilda[1)], reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda[1)]
	Mhux magħruf	Aggravar tas-sintomi tad-dermatomijosite[1)]
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Uġigħ muskolu-skeletrali
	Komuni	Spażmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal-*creatine phosphokinase* fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijoliżi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindromu bħal ta' lupus[1)]
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment renali, ematurja
	Mhux komuni	Qawmien bil-lejl għall-urinazzjoni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Disfunzjoni erettili

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata *	Komuni ħafna	Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fil-post 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' autoantibody (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda fil-blood lactate dehydrogenase
	Mhux magħruf	Żieda fil-piż[2)]
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

* hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8
** li jinkludu l-istudji ta' estensjoni open-label
[1)] li jinkludu informazzjoni minn rapporti spontanji
[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 bi HS ttrattati bi adalimumab kull ġimgħa kien konsistenti mal-profil tas- sigurtà magħrufa 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 mgħażula

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

Fil-provi pivitali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti kkurati b'adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorraġija, uġigħ jew nefħa), ipparagunati ma' 7.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post tal-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 kkurati b'adalimumab, u 1.46 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati 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-bicca 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 kkurati b'adalimumab, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati 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' tuberkulosi (inklużi tuberkulosi b'ħafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkulosi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvadu (eż. *histoplasmosis* mifruxa jew barra l-pulmun, *blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis aspergillosis* u *listeriosis*). Ħafna mil-każi ta' tuberkulosi 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-ċelloli fil-limfa

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjenti pedjatriċi ta' età bejn is sentejn u 17-il sena 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). Madankollu, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjenti b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda *Crohn (Crohn's disease)*. Ebda tumuri malinni ma kienu osservati f'77 pazjenti pedjatriċi ma' 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. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 snin ta' pazjenti waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite.

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi pivitali ta' 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*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorijasi, hidradenitis suppurativa, mill-marda *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' konfidenza) 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 kontrollat (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95 % intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumabu 3.2 (1.3, 7.6) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-kanċer tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip *squamous* b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-porzjonijiet kontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji *extension 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 kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u ieħor 8.5 kull 1,000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex 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 irrapurtati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti trattati 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 determinat jekk kienx hemm anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrih stess. F'dawn il-provi, 11.9 % tal-pazjenti kkurati b'adalimumab u 8.1 % tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew bl-livelli tal-anti-korpi anti-nukleari negattivi, irrappurtaw livelli pożittivi f'ġimgħa 24. Żewġ pazjenti minn 3441 li kienu kkurati b'adalimumab fl-istudji kollha tal-artrite rewmatika u artrite psorjatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindromu li jixbaħ 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-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bl-artrite rewmatika u artrite psorjatika fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 104 ġimgħat, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ≥ 3 × ULN f'3.7 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u f'1.6 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati 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 f'ALT ta' ≥ 3 × ULN f'6.1 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u 1.3 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll. Ħafna miż-żidiet f'ALT seħħew waqt l-użu konkomitanti ma' methotraxate. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-ALT ta' ≥3 × ULN fil-Fażi 3 tal-prova ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ li kellhom minn 2 sa < 4 snin.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) u kolite ulċerattiva fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 52 ġimgħa, kien hemm żieda fil-livelli tal-ALT ≥ 3 × ULN f'0.9 % tal-pazjenti trattati bi adalimumab u f'0.9 % tal-pazjenti trattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ reġimi 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 fl-ALT ta' ≥ 3 × ULN f'2.6 % (5/192) tal-pazjenti li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka bi durazzjoni ta' perjodu kkontrollat tvarja minn 12 sa 24 ġimgħa, ALT ≥ 3 × ULN seħħew f'1.8 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8 % tal-pazjenti kkurati kkontrollati.

Ebda elevazzjonijiet ta' ALT ≥ 3 × ULN ma seħħew fil-Fażi 3 ta' prova 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 bi suppurativa hidradenitis bil-perjodu ta' kontroll b'durazzjoni li tvarja minn 12 sa 16-il ġimgħa, elevazzjonijiet ta' ALT ≥3 × ULN seħħew f'0.3 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 % tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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-il ġimgħa b'esponiment medjan

ta’166.5 jiem u 105.0 ≥ġurnata tal-pazjenti ttrattati b’adalimumab u tal-pazjenti ttrattati kkontrollati, rispettivament, elevazzjonijiet ta’ ALT ≥ 3 × l-ULN seħħew f’2.4 % tal-pazjenti ttrattati b’adalimumab u 2.4 % tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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 tal-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 Crohn (*Crohn’s* disease) fl-adulti, kien hemm inċidenzi aktar għoljin ta’ avvenimenti avversi malinni u serji relatati mall-infezjoni meta adalimumab kienet kkombinata ma’ azathioprine/6-mercaptopurine meta mqabbla ma’ adalimumab waħeda.

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 rakkomandata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Imraldi huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina 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 ukoll ir-risposti bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jeħlu li huma risponsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma’ xi IC_{50} ta’1-0.2 nM).

Effetti farmakodinamiċi

Wara l-kura b'adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-faża akuta tal-infjammazzjoni (proteina C-reactive (CRP) u r-rata ta' tagħqid tal-eritroċit (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 kkurati b'adalimumab ħassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite Rewmatika

Adalimumab ġie evalwat fuq aktar minn 3,000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab għall-kura tal-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji randomizzati,u *double-blind* u kontrollati ħafna. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 120 xahar. L-uġigħ fis-sit tal-injezzjoni ta' adalimumab 40 mg/0.4 mL ġie vvalutat f'żewġ studji crossover ta' żewġ perjodi randomizzati, ta' kontroll attiv, single-blind.

Studju 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 anti-rewmatika li taffetwa 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 g ta' adalimumab jew plaċebo ingħataw 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 ingħataw 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 ingħata 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. Tal-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 mill-pazjenti ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg adalimumab/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 ġew maqsuma bl-adoċċ 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' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le/ terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg adalimumab mgħoti waħdu ġimgħa ive u ġimgħa le u methotrexate mgħoti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimgħat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimgħat, 497 pazjent ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju open-label fejn ġie amministrat 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

Studji RA VI u VII evalwaw 60 pazjent li jbatu bi artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18-il sena. Pazjenti rreġistrati kienu jew utenti attwali ta' adalimumab 40 mg/0.8 mL u stmaw il-medja tagħhom għall-uġigħ fis-sit tal-injezzjoni bħala mill-inqas 3 cm (fuq VAS 0-10 cm) jew kienu suġġetti li kienu qatt m'esperjenzaw bijoloġiku li kienu qed jibdew adalimumab 40 mg/0.8 mL. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu doża waħda ta' adalimumab 40 mg/0.8 ml jew adalimumab 40 mg/0.4 mL, segwita minn injezzjoni waħda tat-trattament oppost fid-doża li jmiss.

L-iskop primarju fi studji RA I, II u III u l-iskop sekondarju fi studju RA IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f'ġimgħa 24 jew 26. L-iskop primarju fi studju RA V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'ġimgħa 52. F' ġimgħa 52, studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali 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. L-iskop primarju fi studji RA VI u VII kien l-uġigħ fis-sit tal-injezzjoni immedjatament kif imkejjel minn VAS 0-10 cm.

Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b'adalimumab li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA 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 kontrollati bil-plaċebo
(Persentaġġ 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	-	-	-	-	24.0 %	58.9 %
ACR 50						
6 xhur	6.7 %	52.4 %	8.2 %	22.1 %	9.5 %	39.1 %
12 - il xahar	-	-	-	-	9.5 %	41.5 %
ACR 70						
6 xhur	3.3 %	23.8 %	1.8 %	12.4 %	2.5 %	20.8 %
12 - il xahar	-	-	-	-	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

- Mhux applikabbli

Fl-Istudji RA minn I-IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' ġogi bl-uġigħ u minfuħa, l-istima tal-attività tal-mard u tal-uġigħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u 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 kienu randomizzati għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 114-il pazjent komplew bi adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 5 snin. Fost dawn, 86 pazjent (75.4 %) kellhom rispons għal ACR 20; 72 pazjent (63.2 %) kellhom rispons għal ACR 50; u 41 pazjent (36 %) kellhom rispons għal ACR 70. Minn 207 pazjenti, 81 pazjent komplew bi adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn, 64 pazjent (79.0 %) kellhom rispons għal ACR 20; 56 pazjent (69.1 %) kellhom rispons għal ACR 50; u 43 pazjent (53.1 %) kellhom rispons għal ACR 70.

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

Fi Studi RA minn I-IV, pazjenti kkurati 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 għada fil-bidu tagħha u li qatt ma ngħataw methotrexate, it-terapija kombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikatament 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
(Persentaġġ 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 mgħotija 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 mgħotija 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 pazjent li kienu magħżula b'mod każwali għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 170 pazjent komplew fuq 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 kombinata 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 kombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate (p < 0.001) u adalimumab mogħtija waħedhom bħala kura (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 suġġetti li oriġinarjament kienu magħżula b'mod każwali għal monoterapija bi adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label, 171 suġġetti 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 kkurati 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) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u tnaqqis fl-ispazju fil- ġogi. Fis-6 u fit-12 -il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu 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-tmin sena, 81 minn 207 pazjent li oriġinarjament kienu kkurati b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 48 pazjent ma urew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla mill-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas. Fl-għaxar sena, 79 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu kkurati 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-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' konfidenza[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' konfidenza ghad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.
[c] Ibbażat fuq analizi tar-rank
[d] Tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

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' Konfidenza)	**Adalimumab N = 274 (95 % Intervall ta' Konfidenza)**	**Adalimumab /MTX N = 268 (95 % Intervall ta' Konfidenza)**	**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[d]	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 mgħotija 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 mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*
[c] ilvalur-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-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-Puteġġ Totali *Sharp* ≤ 0.5) kien sinifikament ogħla bit-terapija kombinata 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-Puteġġ Totali Sharp modifikati kien 10.8, 9.2 u 3.9 fil-pazjenti li oriġinarjament randomizzati għal 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 skop primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz tal-indiċi ta' diżabilità tal-kwestjunarju li jassessja s-saħħa (HAQ) fl-erba' provi oriġinali adegwati u kontrollati ħafna li saru. Id-dożi/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' adalimumab fl-erba'studji, urew titjib, mil-linja bażi sa Xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità tal-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Stuju RA II ġara l-isetss f'ġimgħa 52. Riżultati tal-istħarriġ tas-saħħa fil-forma l-qasira (SF 36) għad-dożi/ modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' adalimumab fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS), kif ukoll punti 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 mis-suġġetti kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li tkompliet il-kura matul 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 HAQ u fil-komponent fiżiku tal-SF 36 wera titjib akbar (p <0.001) għat-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate versu l-kura b'methotrexate 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.

Uġigħ fis-sit ta' injezzjoni

Għal studji crossover miġbura RA VI u VII, differenza statistikament sinifikanti għal uġigħ fis-sit ta' injezzjoni immedjatament wara d-dożaġġ ġiet osservata bejn adalimumab 40 mg/0.8 mL u adalimumab 40 mg/0.4 mL (medja VAS ta' 3.7 cm versus 1.2 cm, l-iskala ta' 0-10 cm, P < 0.001). Dan jirrappreżenta tnaqqis medjan ta' 84% fl-uġigħ fis-sit ta' injezzjoni.

Axial spondyloarthritis

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

It-teħid ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le kien stimat fi 393 pazjent f'żewġ studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo li ħadu 24 ġimgħa u li saru b'ordni addoċċ fuq pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis) (il-punt medju tal-linja bażi tal-attività tal-mard [l-Indiċi tal-Attività tal-Mard Ankylosing Spondylitis (BASDAI)] kien 6.3 fil-gruppi kollha) li ma kellhomx rispons adegwata għat-terapija konvenzjonali. Disgħa u sebgħin (20.1 %) pazjent ġew ikkurati flimkien ma' mediċini anti-rewmatiċi li li jaffetwaw il-proċess tal-marda, u 37 (9.4 %) pazjent flimkien ma' glukokortikojdi. Il-perijodu *blinded* ġie segwit b'perijodu *open-label*, li matulu l-pazjenti rċevew 40 mg adalimumab taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le għal perijodu addizzjonali ta 28 ġimgħa. suġġetti (n = 215, 54.7 %) li ma laħqux l-ASAS 20 f'ġimgħat 12, jew 16 jew 20 irċevew 40 mg adalimumab ħruġ kmieni *open-label* taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le, u kienu sussegwentament trattati bħala pazjenti li ma jirrispondux għal kura fl-analiżi tal-istatistika *double- blind.*

Fl-ikbar studju AS I bi 315 pazjent , ir-riżultati urew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) f'pazjenti kkurati 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 kontrollat 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'ġimgħa 2, 12 u 24
[a] Stima f' *Ankylosing Spondylitis*
[b] Indiċi tal-Attività tal-Mard *Bath Ankylosing Spondylitis*

Pazjenti kkurati b'adalimumab kellhom titjib akbar sinifikanti f'ġimgħa 12, li nżamm tul ġimgħa 24 kemm fl-SF36, kif ukoll fil-kwistjunarju dwar il-kwalità tal-ħajja *Ankylosing Spondylitis* (ASQoL).

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-iżgħar studju AS II *double-blind* kontrollat bil-plaċebo li sar b'ordni addoċċ (IX) ta' 82 pazjent adult li jbatu b'infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta 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 *randomised, double-blind* ikkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti b'spondyloarthrite axjali mhux radjografika (nr-axSpA). studju nr-axSpA I evalwa pazjenti b'nr-axSpA attiv. L-istudju n-axSpA II kien studju ta 'rtirar ta' trattament f'pazjenti attivi ta 'nr-axSPA li kisbu remissjoni waqt trattament *open-label* b'adalimumab.

Studju nr-axSpA I

Fi studju nr-axSPA I, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u oħra ġie evalwat f'185 pazjent fi studju *double-blind* ikkontrollat bil-plaċebo ta '12-il ġimgħa f'pazjenti b'nr axSpA attiv (punteġġ medju ta' linja bażi ta' attività ta' mard [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Indiċi ta' Attività (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 kkurati fl-istess ħin b'mediċini anti-rewmatiċi li jimmodifikaw il-marda, u 146 (79 %) pazjent b'NSAIDs fil-linja bażi. Il-perijodu *double-blind* kien segwit minn perijodu *open-label* fejn il-pazjenti rċivew 40 mg adalimumab taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le sa 144 ġimgħa addizzjonali. Ir-riżultati ta' ġimgħa 12 wrew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA attiv f'pazjenti kkurati bi adalimumab meta mqabbla mal-plaċebo (Tabella 13).

Tabella 13
Risponsi tal-effikaċja fi studju kontrollat bil-plaċebo nr-axSpA attiv

Rispons *double-blind* f'ġimgħa 12	**Plaċebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS remissjoni parzjali	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***
SPARCCh 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-Mard *Bath Ankylosing Spondylitis*
[c] Punteġġ tal-Attivita tal-Mard *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 meta p < 0.001, < 0.01, u < 0.05, rispettivament, għal paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo.

Fl-estensjoni *open-label*, titjib fis-sinjali u s-sintomi inżamm ma' terapija b'adalimumab sa ġimgħa 156.

Inibizzjoni ta' infjammazzjoni

Titjib sinifikanti ta' sinjali ta' infjammazzjoni kif imkejjel mil- hs-CRP u MRI taż-żewġ Ġogi Sacroiliac u l-Spina nżamm f'pazjenti ttrattati b'adalimumab sa ġimgħa 156 u ġimgħa 104, rispettivament.

Kwalità tal-ħajja u funzjoni fiżika

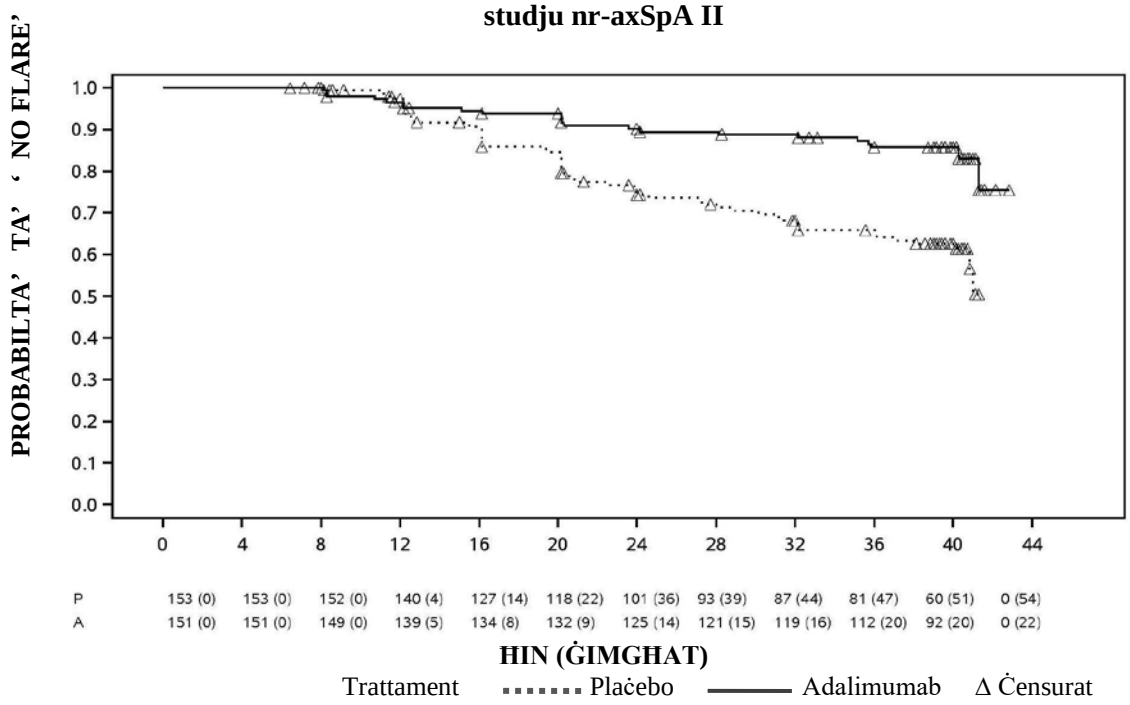
Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u l-funzjoni fisika kienu evalwati bl-użu tal-kwestjonarji HAQ-S u SF-36. Adalimumab wera aktar titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġ totali ta' HAQ-S u fil-Punteġġ Kompetenti Fisiku (PCS) tal-SF-36 mill-linja bażi sa ġimgħa 12 meta mqabbel mal-plaċebo. Titjib fil-kwalità tal-ħajja rrelatata mas-saħħa u funzjoni fiżika nżamm matul l-estensjoni *open-label* sa ġimgħa 156.

Studju nr-axSpA II

673 pazjent b'attività nr-axSpA (attività medja tal-marda bażika [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 rċevew 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 remissjoni sostnuta għal mill-inqas 12-il ġimgħa (N = 305) (ASDAS < 1.3 fil-Ġimgħa 16, 20, 24 u 28) matul il-perjodu *open-label* kienu mbagħad '*randomised*' biex jirċievu jew kura kontinwa 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 ta' studju ta' 68 ġimgħa). Is-suġġetti li ħarġu matul il-perjodu double-blind ingħataw terapija ta' salvataġġ ta' adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal mill-inqas 12-il ġimgħa.

L-'*endpoint*' tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx flare sal-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 kellhom l-ebda marda flare matul il-perjodu *double-blind*, meta mqabbel ma' dawk fuq plaċebo (70.4% kontra 47.1%, p < 0.001) (Figura 1).

Figura 1:
Sommarju tal-kurvi Kaplan-Meier tal-ħin tal-flare fi studju nr-axSpA II



Nota: P = Plaċebo (numru f'riskju (flared)); A = adalimumab (numru f'riskju (flared)).

Fost is-68 pazjent li kellhom *flare* fil-grupp allokat għal irtirar ta' trattament, 65 kkompletaw 12-il ġimgħa ta' terapija ta' salvataġġ b'adalimumab, li minnhom 37 (56.9%) reġgħu kisbu remissjoni (ASDAS < 1.3) wara 12-il ġimgħa li reġgħu jibdew it-trattament *open-label*.

Sal-Ġimgħa 68, pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwa b'adalimumab wrew titjib statistikament sinifikanti akbar tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA meta mqabbla ma' pazjenti allokati għal irtirar ta' 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

Rispons *double-blind* fil-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] remissjoni parzjali	26.8%	42.1%**
ASDAS[c] marda inattiva	33.3%	57.2%***
Flare parzjali[d]	64.1%	40.8%***

[a] Stima tas-Soċjeta Internazzjonali tas-SpondyloArthritis
[b] Il-linja bażi hija definita bħala linja bażi *'open label'* meta l-pazjenti għandhom mard attiv.
[c] Punteġġ ta l-Attività ta' Ankylosing Spondylitis Disease
[d] *Flare* Parzjali huwa definit bhala ASDAS ≥ 1.3 izda < 2.1 at 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' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġie studjat f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika attiva minn moderata sa severa f'żewġ studji kontrollati 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 mhux adegwat għat-terapija DMARD. Wara li tlestew iż-żewġ studji, 383 pazjent inkiteb 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 fuq l-effikaċja ta' adalimumab f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika li tixbaħ lill-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

Tabella 15
Rispons għall-ACR fi studji tal-artrite psorjatika kontrollati bil-plaċebo
(Persentaġġ 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 %***	-	-
ACR 50				
Ġimgħa 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Ġimgħa 24	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
Ġimgħa 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Ġimgħa 24	1 %	23 %***	-	-

*** $p < 0.001$ għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo
* $p < 0.05$ f għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo
- 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 tal-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-perijodu *double-blind* meta l-pazjenti kienu qegħdin jingħataw adalimumab jew il-plaċebo, u f'ġimgħa 48 meta l-pazjenti kollha kienu qegħdin jingħataw adalimumab *open-label*. Ġie użat il-Puntenġġ Totali *Sharp* immodifikat (mTSS), li nkluda l-ġogi tat-tarf ta' bejn il-falanġi (jiġifieri mhux identiku għat-TSS użat fil-każ tal-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' suġġetti kkurati b'adalimumab li ma urew l-ebda progress radjografiku mil-linja bażi sa ġimgħa 48 (n = 102), 84 % baqgħu ma urew l-ebda progress radjografiku matul 144 ġimgħa ta' kura. F'ġimgħa 24, pazjenti kkurati b'adalimumab urew titjib fil-funzjoni fiżika li hu statistikament sinifikanti, kif imkejjel minn HAQ u mill-Istħarriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF 36) meta mqabbla ma' dawk ikkurati bil-plaċebo. It-titjib fil-funzjoni fiżika tkompla matul l-estensjoni *open-label* sa ġimgħa 136.

Psorijasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti li jbatu minn Psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda (≥ 10 % involviment tal-BSA u l-Indiċi tal-Parti milquta mill-Psorijasi u s-Severità tagħha (PASI) ≥ 12 jew ≥ 10) li kienu kandidati għat-terapija sistemika jew għall-fototerapija fi studji *double-blind* magħżula b'ordni addoċċ. 73 % tal-pazjenti miktuba fl-Istudji tal-Psorijasi I u II kienu diġà irċevew terapija sistemika jew fototerapija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti li jbatu minn Psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess ħin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju *double-blind* magħżula b'ordni addoċċ (studju tal-Psorijasi III).

L-Istudju tal-Psorijasi I (REVEAL) evalwa 1212 pazjent fi tliet perijodi ta' kura. F'perijodu A, il-pazjenti rċevew 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 fir-riżultat

tal-PASI ta' mill-inqas 75 % relatat mal-linja bażi), għaddew għal perijodu 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'ordni addoċċ biex jirċievu kura attiva f'Perijodu A, reġgħu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'Perijodu 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-linja bażi medja tar-riżultat tal-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja bażi tal-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' 7.5 mg MTX segwita b'żieda fid-dożi 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 data disponibbli li tipparaguna adalimumab u MTX wara 16 -il ġimgħa ta' terapija. Pazjenti li rċevew MTX li kellhom rispons tal-PASI ta' ≥ 50 f'ġimgħa 8 u/jew ġimgħa 12 ma rċevewx aktar dożi miżjuda. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-riżultat tal-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 f'Fażi 2 u Fażi 3 tal-istudji tal-Psorijasi kollha setgħu jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni *open-label*, li matula adalimumab ingħata għal mill-inqas 108 gimgħat addizzjonali.

Fl-istudji tal-Psorijasi I u II, l-iskop 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 Ps I (REVEAL) - riżultati tal-effikaċja f'16-il ġimgħa

	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] Persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons tal-PASI ta' 75 ġie kkalkulat bħala rata rranġata skont iċ-ċentru
[b] p < 0.001, adalimumab kontra l-plaċebo

Tabella 17
Studju Ps II (CHAMPION) riżultati tal-effikaċja f'16 il ġimgħa

	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 kontra l-plaċebo
[b] p < 0.001 adalimumab kontra methotrexate
[c] p < 0.01 adalimumab kontra l-plaċebo
[d] p < 0.05 adalimumab kontra methotrexate

Fi studju I tal-Psorijasi, 28 % tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġgħu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'ġimgħa 33 meta mqabbla ma' 5 % li komplew jirċievu adalimumab, p < 0.001,

esperjenzaw “telf ta’ rispons adegwat” (riżultat tal-PASI wara ġimgħa 33 u f’ġimgħa 52 jew qabilha li rriżulta f’rispons tal-PASI ta’ < 50 relatat mal-linja bażi b’żieda minima ta’ 6 punti fir-riżultat tal-PASI relattiv ma’ ġimgħa 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li intgħażlu b’ordni addoċċ biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad ġew miktuba 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 għal darba oħra, rispettivament.

Fi studju tal-Psorijasi I, total ta’ 233 pazjent li wrew rispons għal 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 b’terapija), f’dawn il-pazjenti ir-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta’ fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta’ 74.7 % u 59.0 %, rispettivament. Wara perjodu ta’ 108 ġimgħat addizzjonali ta’ terapija *open-label* (total ta’ 160 ġimgħa), f’analiżi il-pazjenti kollha li ma baqgħux jipparteċipaw fl-istudju minħabba li esperjenzaw effetti avversi jew minħabba nuqqas ta’ effikaċja, jew pazjenti li żiedu d-doża, kienu meqjusa bħala pazjenti li ma rrispondewx għall-kura. F’dawn il-pazjenti ir-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta’ fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu 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 PGA mingħajr rispons jew b’ rispons minimu wara 16-il ġimgħa minn meta reġgħet inbdiet il-kura, irrispettivament minn jekk dawn il-pazjenti reġgħux esperjenzaw tfaċċar mill-ġdid ta’ sintomi ta’ Psorijasi 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 tal-Psorijasi u dawk li m’esperjenzawx tfaċċar mill-ġdid ta’ sintomi tal-Psorijasi 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 fl-DLQI (Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità ta’ Ħajja). Fi studju I, it-titjib fir-riżultati tal-komponent fiżiku u mentali fil-qosor tal-SF-36 kien sinifikanti ukoll 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 r-rispons tal-PASI ta’ 75 f’ġimgħa 12 u 24, rispettivament.

Fi studju tal-Psorijasi III (REACH), l-effikaċja u s-sigurtà ta’ adalimumab kienu kkumparati mal-plaċebo f’72 pazjent bi psorijasi kronika li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda b’mod minn moderat sa sever u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn. Pazjenti rċevew 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 leħqu PGA ta’ ‘ċar’ jew ‘kważi ċar’ għal psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċevew il-plaċebo (30.6 % kontra 4.3 %, rispettivament [p = 0.014]).

Fi studju Psorjasi IV ġew mqabbla l-effikaċja u s-sigurtà ta’ adalimumab ma’ plaċebo f’217-il pazjent adult bi psorjasi tad-dwiefer moderata sa severa. Il-pazjenti rċivew doża tal-bidu ta’ 80 mg ta’ adalimumab segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (din tinbeda minn ġimgħa wara d-doża tal-bidu) jew plaċebo għal 26 ġimgħa segwita minn trattament b’adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Valutazzjoni tal-psorjasi tad-dwiefer tinkludi l-Indiċi Modifikata tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (mNAPSI), l-Evalwazzjoni Globali tat-Tobba tal-Psorjasi tad-Dwiefer (PGA-F) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI) (ara Tabella 18). Adalimumab wera

benefiċċju tat-trattament f'pazjenti b-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
Ps Studju IV riżultati tal-effikaċja f'ġimgħat 16, 26 u 52

Punt ta' Tmiem	**16 il-Ġimgħa Ikkontrollat bi plaċebo**		**26 Ġimgħa Ikkontrollat bi plaċebo**		**52 Ġimgħa Open-label**
	Placebo N = 108	**Adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N = 109**	**Placebo 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 ≥ 2-grad ta' titjib (%)	2.9	29.7[a]	6.9	48.9[a]	61.3
Bidla perċentwali tat-total tad-dwiefer NAPSI (%)	-7.8	-44.2[a]	-11.5	-56.2[a]	-72.2

[a] p < 0.001, adalimumab kontra plaċebo

Pazjenti kkurati b'adalimumab urew titjib statistikament sinifikanti fis-26 ġimgħa, meta mqabbel mal-plaċebo fil-DLQI.

Hidradenitis suppurativa

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

Studju HS-I (PIONEER I) evalwa 307 pazjenti b'żewġ perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, pazjenti rċevew 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 rċevew adalimumab f'Perjodu A reġgħu kienu imqassma b'mod każwali f'Perjodu B sa 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo mill-ġimgħa 12 sa ġimgħa 35). Pazjenti li kienu imqassma b'mod każwali għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'Perjodu B.

studju HS-II (PIONEER II) evalwa 326 pazjenti b'żewġ perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, pazjenti rċevew 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 bil-linja bażi terapija kontinwa ta' antibijotiċi orali matul l-istudju. Wara 12 -il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċevew adalimumab f'Perjodu A reġgħu kienu imqassma b'mod każwali f'Perjodu B sa 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo mill-ġimgħa 12 sa ġimgħa 35). Pazjenti li kienu imqassma b'mod każwali għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu plaċebo f'Perjodu B.

Pazjenti li qegħdin jieħdu sehem 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. Il-medja tal-esponiment fil-popolazzjoni kollha ta' adalimumab kienet ta' 762 jum. 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 relatati ma' HS kien evalwat bl-użu ta' Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika f'pazjenti li daħlu fl-istudju ma' punteġġ inizjali b'linja bażi ta' 3 jew aktar fuq skala ta' 11 punti.

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 relatati ma' HS (ara t-Tabella 19). Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju li l-marda tmur għal agħar matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament.

Tabella 19
Riżultati ta' effikaċja fi 12-il ġimgħat, HS studji I u II

	HS studju I		**HS studju II**	
	Plaċebo	**Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa**	**Plaċebo**	**Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa**
Hidradenitis Suppurativa rispons kliniku (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 fil-ġilda[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 li ntgħażlu kollha b'mod każwali
[b] Fost pazjenti b'linja bażi ta' evalwazzjoni fl-uġigħ fil-ġilda relatati ma' HS ≥ 3, ibbażat fuq Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika 0 – 10; 0 = l-ebda uġigħ fil-ġilda, 10 = ħafna uġigħ fil-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 ir-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 speċifiċi għall-ġilda relatata mas-saħħa tal-ħajja, kif imkejjel bl-Indiċi tad-Dermatoloġija Kwalità tal-Ħajja (DLQI; studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjent bi trattament medikui kif imkejjel mill-Sodisfazzjon Trattament Kwestjonarju - medikazzjoni (TSQM; studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla minn l-għadd sommarju ta' komponent fiżiku tal-SF-36 (studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas risposta parzjali għall-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 kien imnaqqas għal ġimgħa iva u ġimgħa le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara t-Tabella 20).

Tabella 20
Proporzjon ta' pazjenti[a] li kisbu HiSCR[b] fil-ġimgħat 24 u 36 wara trattament assenjat mill-ġdid minn adalimumab kull ġimgħa f'ġimgħa 12

	Placebo (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 kienu magħduda bħala pazjenti li ma wrewx rispons

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

Fost pazjenti li t-trattament b'adalimumab ġie irtirat fil-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 Crohn (Crohn's Disease)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew stimati f''il fuq minn 1,500 pazjent li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda *Crohn* (*Crohn's disease*) (CDAI) ≥ 220 u ≤ 450) fi studji *double-blind*, kontrollati bil-placebo, li saru b'ordni addoċċ. 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-mediċini.

Il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bħala 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 bl-addoċċ f'wieħed minn erbgħa gruppi ta' nies li kienu qegħdin jieħdu l-kura; placebo 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 bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2 jew placebo 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 bl-addoċċ biex jingħataw 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 40 mg kull ġimgħa, jew placebo għal tul ta' studju totali ta'56 ġimgħa. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f' CDAI ≥ 70) f'ġimgħa 4 ġew isseparati minn ma' l-oħrajn u ġew analizzati separatement minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'ġimgħa 4. It-tnaqqis tal-*corticosteroid* 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
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u rispons
(Persentaġġ 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-effetti 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 esponuti 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 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
Iż-żamma tat-titjib kliniku u tar-rispons
(Persentaġġ ta' pazjenti)

	Placebo	**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 Imraldi *kontra* l-plaċebo

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

[a] Minn dawk li jirċievu l-kortikosterojdi 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 komparati ma 30 % ta' pazjenti li jirċievu l-plaċebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi wħud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa ġimgħa 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla 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 ta' Ħajja

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

Kolite Ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dożi multipli ta' adalimumab ġew stimati f' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva moderata sa severa (Punteġġ Mayo 6 sa 12; Sottopunteġġ 2 sa 3 bl-endoskopija) fi studji ikkontrollati bi plaċebo, randomizzati u *double-blind*.

Fi studju UC-I, 390 pazjent li ma kienux ħadu antagonisti tat-TNF kienu randomizzati biex jew jirċievu l-plaċebo f'ġimgħat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 u wara 80 mg f'ġimgħa 2, jew 80 mg adalimumab f ġimgħa 0 u wara 40 mg f'ġimgħa 2. Wara ġimgħa 2, pazjenti fiż-żewġt gruppi ta' adalimumab irċevew 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 irċevew 160 mg ta' adalimumab f'ġimgħa 0, 80 mg f'ġimgħa 2 u 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le min hemm il-quddiem, filwaqt li 246 pazjent irċevew 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 li kienu statistikament sinjifikanti 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, min 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 tal-mukoża fi studju UC-II
(Persentaġġ 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 tal-mukoża	15 %	25 %*
Titjib tal-kundizzjoni migħajr sterojdi għal ≥ 90 days [a]	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
Ġimgħa 8 u 52		
Rispons li nżamm	12 %	24 %**
Titjib li nżamm	4 %	8 %*
Fejqan tal-mukoża li nżamm	11 %	19 %*

Titjib kliniku hu l-punteġġ Mayo ≤ 2 bl-ebda sottopunteġġ > 1;
Rispons kliniku huwa tnaqqis mill-linja bażi fil-punteġġ Mayo ta' ≥ 3 punti u ≥ 30 % flimkien ma' tnaqqis fil-fsada rektali b'sottopunteġġ [RBS] ta' ≥ 1 jew RBS assolut ta' 0 jew 1;
* $p < 0.05$ għal adalimumab *vs.* placebo bil-proporzjonijiet imqabblin flimkien
** $p < 0.001$ għal adalimumab *vs.* placebo bil-proporzjonijiet imqabblin flimkien
[a] min dawk li rċevew kortikosterojdi f'linja bażi

Mill-pazjenti li kellhom rispons f'ġimgħa 8, 47 % kienu fi stat tar-rispons, 29 % kienu fi stat ta' titjib, 41 % kellhom fejqan tal-mukuża, u 20 % kienu fl-istat 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 ma ħadimx trattament qabel b' anti-TNF, it titjib f'ġimgħa 52 intleħaq fi 3 % bi plaċebo u f'10 % b'adalimumab.

Pazjenti minn studji UC-I u UC-II kellhom l-għażla li jaqilbu għal estensjoni ta' studju *open-label* fuq tul ta' żmien (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 trattati b'adalimumab meta kkumparati mal-grupp tal-plaċebo. Fil-grupp ta' pazjenti trattati b'adalimumb 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 jikkorispondu għal dħul fl-isptar relatati 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 bi intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva, esklużi pazjenti b'uveite anterjuri iżolati, f'żewġ studji każwali, *double-masked*, ikkontrollati bi plaċebo (UV I u II). Il-pazjenti rċevew 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 pazjent b'uveite attiva minkejja t-trattament b'kortikosterojdi (prednisone orali f'doża ta'10 sa 60 mg/kuljum). Il-pazjenti kollha rċevew doża standardizzat ta' ġimgħatejn ta' prednisone 60 mg/jum meta ddaħlu fl-istudju segwit 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 inattiv li jeħtieġu trattament kroniku ta' kortikosterojdi (prednisone orali 10 sa 35 mg/kuljum) fil-linja bażi għall-kontroll tal-marda tagħhom. 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-ċelloli 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 minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw plaċebo (Ara t-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

Analiżi tat-trattament	N	Falliment N (%)	Żmien medjan sal-falliment (xhur)	HRa	CI 95 % għall-HRa	Valur Pb
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)						
Placebo	111	61 (55.0)	8.3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39,0.84	0.004

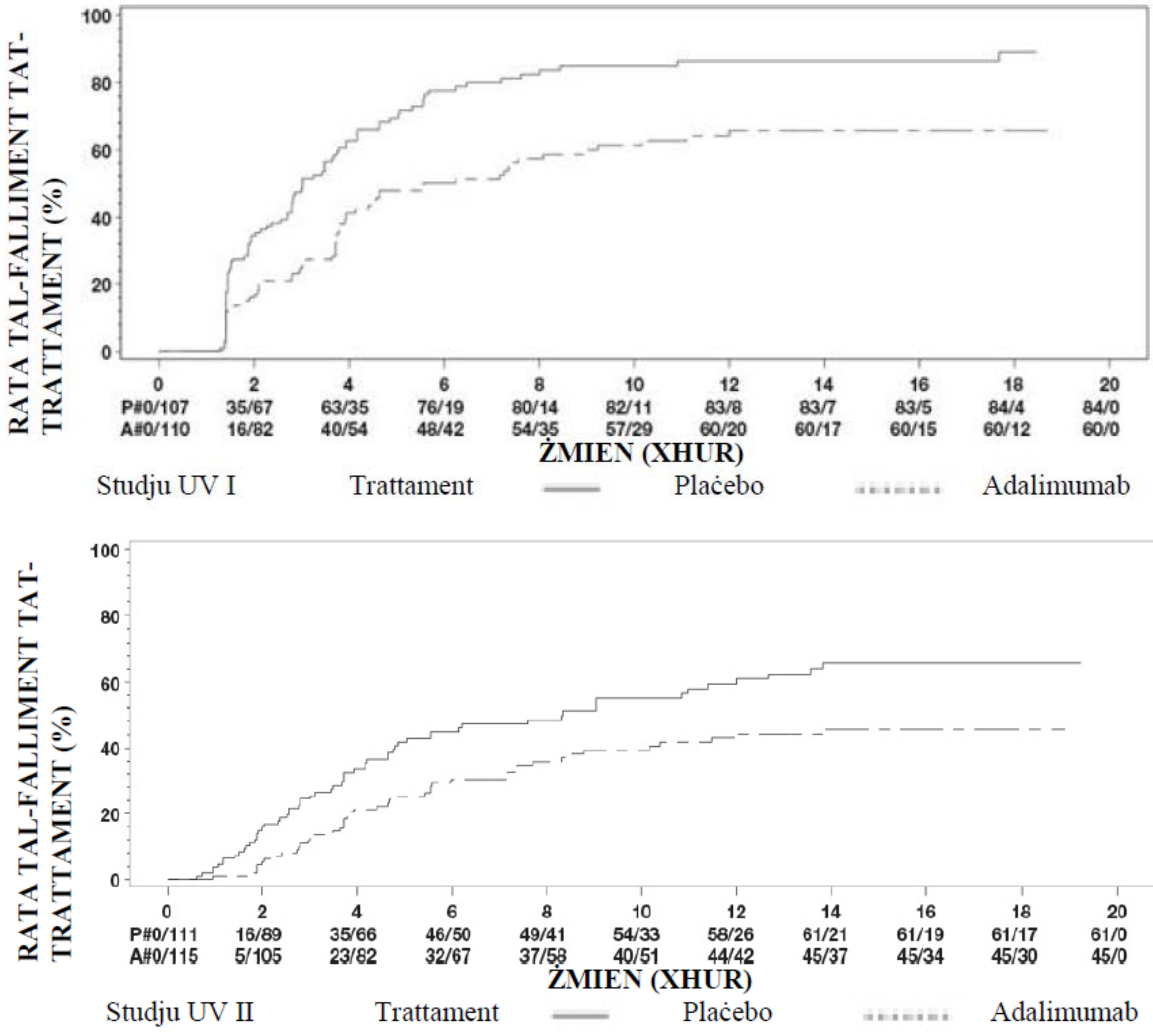
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 (studju UV I), jew fi jew wara ġimgħa 2 (studju UV II), kien magħdud bħala avveniment. Dawk li waqfu minħabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċensurati fi żmien li waqfu.

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

[b] 2-naħat valur *P* minn test log rank

[c] NE = mhux stmat. Anqas minn nofs tas-suġġetti li kellhom 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)



Nota: P# = Placebo (Numru ta' Avvenimenti/Numru fir-Riskju); A# = Adalimumab (Numru ta' Avvenimenti/Numru fir-Riskju).

Fi studju UV I kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti favur l-adalimumab kontra placebo 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 żviluppati sekondarji għal retinopatija dijabetika, minħabba kirurġija tal-katarretti jew *vitrectomy*) u kienu esklużi 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

Eżitu tar-rappurtar tal-pazjent rigward il-funzjoni relatati mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tal-sottopunteġġ b'differenzi medji statistikament sinifikanti għall-viżjoni ġenerali, uġigħ fl-għajn, viżjoni fil-qrib, is-saħħa mentali, u 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 ta' adalimumab għall viżjoni tal-kulur fi studju UVI u għal viżjoni tal-kulur, 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'żewġ studji (pJIA I and 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 poli-artrite pożittiva u oligo-artrite fit-tul).

pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati fi studju kollettiv *multicenter,* randomizzat,u *double-blind* f'171 tifel u tifla (li għandhom bejn 4-17-il sena) b'JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu *open-label* (OL LI) il-pazjenti kienu mqassma f'żewġ gruppi, dawk ikkurati b'MTX (methotrexate) u dawk li mhux trattati b'MTX (non-MTX). Il-pazjenti li kienu fit-taqsima ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill anqas ġimagħtejn qabel l-amministrazzjoni tal-mediċina tal-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta' mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) u/jew prednisolone (≤ 0.2 mg/kg/ġurnata jew massimu ta' 10 mg/ġurnata). Fil-fażi OL LI kull pazjent ircieva 24 mg/m^2 sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa. L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u dożi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL LI ġew ippreżentati f'Tabella 25.

Tabella 25
L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u d-dożi ta' adalimumab li ngħataw waqt il-fażi OL LI

Grupp ta' età	Numru ta' pazjenti f'linja bażi N (%)	Dożi minimi, medji u massimi
Minn 4 sa 7 snin	31 (18.1)	10, 20 u 25 mg
Minn 8 sa 12-il sena	71 (41.5)	20, 25 u 40 mg
Minn 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 jiġu mqassma b'mod każwali fil-fazi *double blind* (DB) u jirċievu adalimumab 24 mg/m^2 sa massimu ta' 40 mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 32 ġimgħa oħra jew sakemm il-marda tmur 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 ta' estensjoni *open label*.

Tabella 26
Rispons PedACR 30 fi studju JIA

Taqsima **Faži**	**MTX**		**Mingħajr MTX**	
OL-LI 16-il ġimgħa				
Ped ACR 30 rispons (n/N)	94.1 % (80/85)		74.4 % (64/86)	
Riżultati tal-effikaċja				
Double blind ta' 32 ġimgħa	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Plaċebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (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-il ġimgħa

[a] Risponsi Ped ACR 30/50/70 f'ġimgħa 48 kienu wisq akbar minn dawk ta' pazjenti kkurati 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 kienu miżmuma sa sitt snin fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il individwu, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja bażi tal-età ta' bejn l-4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja bażi tal-età ta' bejn it-13 u 17-il sena kienu kkurati għal sitt snin jew aktar.

Meta tara kollox, ir-rispons kien ġeneralment aħjar, u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu kkurati b'adalimumab u MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta tkkunsidra dawn ir-riżultati, adalimumab hu rrakomandat biex jiġi użat flimkien ma' MTX, u użat 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 tat-tip multiċentru u "open-label" fi 32 tfal (2 - <4 snin jew li għandhom min 4 snin 'il fuq u li jiżnu < 15 kg) li għandhom artrite poliartikulari attiva JIA minn moderata sa severa. Il-pazjenti rċevew 24 mg/m^2 tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le bħala doża waħda mogħtija taħt il-ġilda għal tal-anqas 24 ġimgħa. Matul dan l-istudju ħafna mill-individwi użaw MTX fl-istess ħin, b' inqas rapporti li użaw kortikosterojdi jew NSAIDs.

F'ġimgħa 12 u ġimgħa 24, ir-rispons PedACR30 kien ta' 93.5 % u 90.0 %, rispettivament, meta ntużat is-sistema ta' informazzjoni osservata. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b' PedACR50/70/90 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-rispons tal-ACR Pedjatriku 30 kien mantenut 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 ġew studjati fi studju tat-tip multiċentru, b'mod każwali, *double-blind* f'46 pazjenti pedjatriċi (6 sa 17-il sena) b'artrite moderata relatata mal-entesite. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu 24 mg/m^2 tal-arja 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 mill-perjodu *open-label* (OL) fejn il-pazjenti rċevew 24 mg/m^2 (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 b'perċentwali medja ta' tnaqqis 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 nżamm waqt il-perjodu OL f'ġimgħa 156 għal 26 minn 31 (84 %) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqgħu 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), għadd ta' ġogi minfuħa (SJC), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Psorjasi 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 severa kronika (kif definit minn involviment ta' PGA ≥ 4 jew > 20 % BSA jew > 10 % involviment ta' BSA b'leżjonijiet ħoxnin ħafna jew PASI ≥ 20 jew ≥ 10 bi involviment tal-wiċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn klinikament rilevanti) li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u ħeljoterapija jew fototerapija.

Pazjenti rċevew 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 u li ngħataw adalimumab 0.8 mg/kg kellhom risponsi pożittivi tal-effikaċja (eż, PASI 75) milli dawk każwali għal 0.4 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le jew MTX.

Tabella 27
Riżultati tal-effikaċja tal-psorjasi tal-plakka pedjatrika f'ġimgħa 16

	MTX[a] N = 37	Adalimumab 0.8 mg/kg ġimgħa iva u ġimgħa le N = 38
PASI 75[b]	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 irtirati mit-trattament għal 36 ġimgħa u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA b'mill-inqas 2 gradi). 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 mill-ġdid 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-rispons xejn jew minimali ta' PASI 75 u PGA inżammu 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. L-effikaċja ta' adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolexxenti b'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. Is-sigurtà tad-doża rakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolexxenti bi HS hija bbażata fuq cross-indication tal-profil tas-sigurtà ta' adalimumab kemm f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi b'dożi simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

Il-marda Crohn (Crohn's disease) fit-tfal

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multiċentrali, każwali, *double-blind* li saret biex tkun evalwata l-effikaċja u s-sigurtà fil-bidu tal-kura u waqt il-manteniment tal-kura b'dożi li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (< 40 kg or ≥ 40 kg). Din il-prova saret f'192 individwi pedjatriċi li għandhom bejn 6 u 17(inkluż)–il sena, bil-marda *Crohn* (CD) moderata sa severa definita bħala punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* fit-Tfal (PCDAI) > 30. F'dawn l-individwi, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluż kortikosterojde u/jew immunomodulatur) għal CD. Is-suġġetti setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kinux jittolleraw infliximab.

L-individwi kollha ngħataw terapija tal-bidu *open-label* b'doża fuq bażi tal-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 riżultat 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 preżentati 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			
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 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-Immunimidulaturi[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* Doża Baxxa.
[2] Terapija bl-immunosuppressanti setgħat tkun mwaqqfa biss f'ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu ssodisfa l-kriterji tar-rispons kliniku
[3] Definita bħala l-għeluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-Linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekkutivi wara il-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 wkoll 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 fir-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), jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (eow). 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 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' Imraldi 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 (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'dożi ta' manteniment massimi double-blind ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (0.6 mg/kg) u ta' 40 mg kull ġimgħa (0.6 mg/kg) (Tabella 32).

Tabella 32
Riżultati tal-effikaċja f’ ġimgħa 52

	Adalimumab[a] massimu ta’ 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le N = 31	**Adalimumab[b] massimu ta’ 40 mg kull ġimgħa** 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 / Placebo 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 ġimgħa iva u ġimgħa le N = 31	**Adalimumab[e] massimu ta' 40 mg kull ġimgħa** 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, placebo 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) kull ġimgħa.

Uveite pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali, *double masked*, studju kkontrollat b'90 pazjent pedjatriku minn 2 sa < 18-il sena b'uveite anterjuri mhux

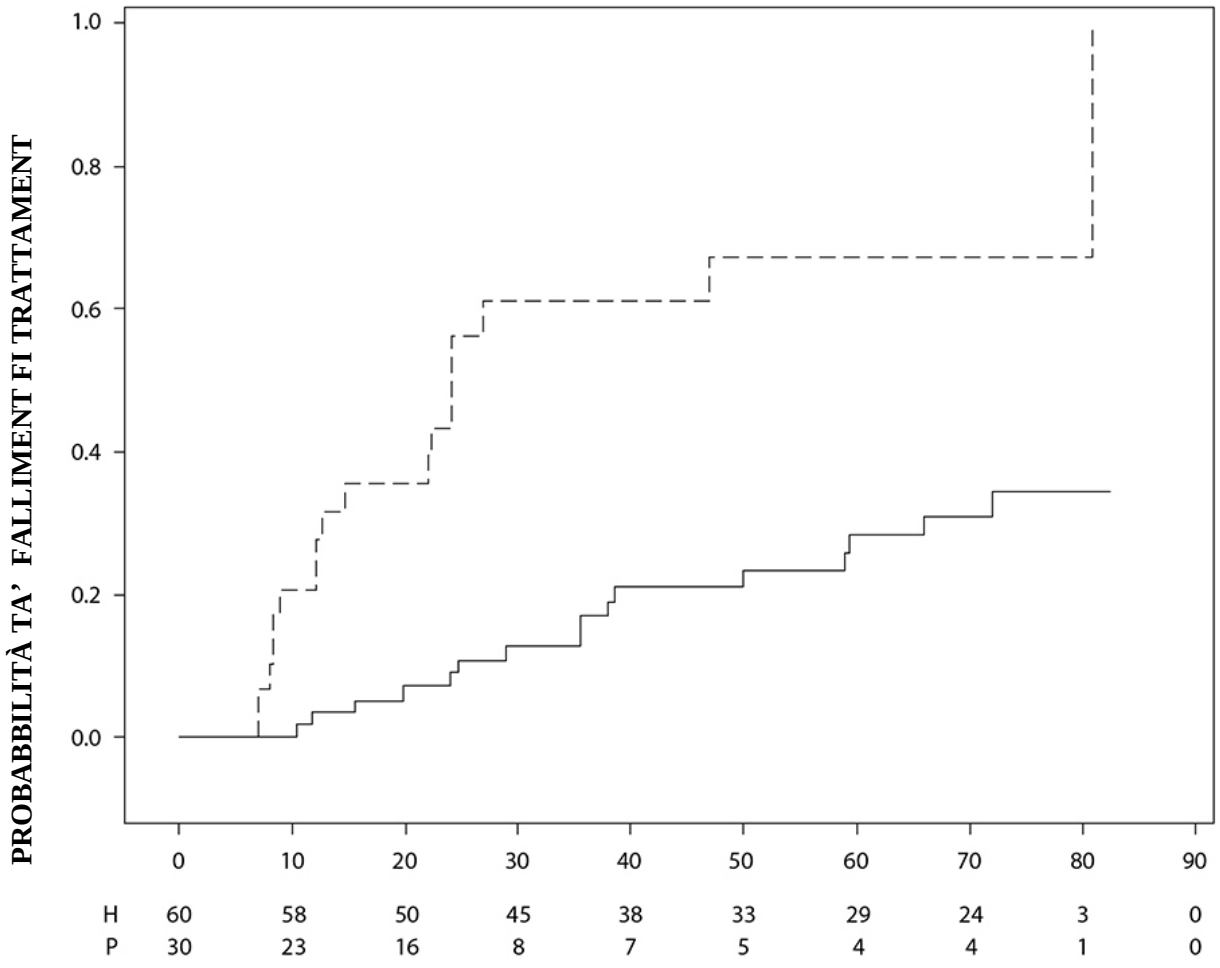
infettiva assoċjata ma' JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il ġimgħa bi trattament ta' methotrexate. Il-pazjenti rċivew plaċebo jew 20 mg adalimumab (jekk < 30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥ 30 kg) ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta' methotrexate.

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' mediċini konkomitanti, u sospensjoni tal-kura b'perjodu ta' estensjoni ta' żmien.

Rispons Kliniku

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti l-ħin għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-plaċebo (Ara Figura 3, P < 0.0001 mit-test ta' log rank). Il-ħin medjan għall-falliment ta' trattament kien ta' 24.1 ġimgħa għal individwi kkurati bi plaċebo, filwaqt li l-ħin medjan għall-falliment fit-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi kkurati 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 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 (V_{ss}) 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.

Wara t-teħid ta' 24 mg/m^2 (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, *trough steady-state* medju ta' koncetrazzjoni 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) 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/m^2 *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-ammistrazzjoni ta' 24 mg/m^2 (massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lill-pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, il-konċentrazzjonijiet minimi u massimi medji fi stat fiss (valuri mkejla f'ġimgħa 24) ta' adalimumab fis-serum kienu 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 amministrazzjoni ta' 40 mg ta' adalimumab kull ġimgħa ta' ġimgħa ta' adolimumab f'pazjenti adulti mhux skuri radjografiċi spondyloarthritis axjali, il-medja (± SD) permezz ta' konċentrazzjoni ta' stat stabbli f'Ġimgħa 68 kienet ta' 8.0 ± 4.6 μg/mL.

F'pazjenti adulti li jbatu mill-psorijasi, 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.

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 g / mL (79 % CV).

F'pazjenti adulti bi hidradenitis suppurativa, doża ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg f'ġimgħa 2 kisbu konċentrazzjonijiet baxxi t'adalimumab fis-serum ta' madwar 7-8 μg/ mL f'ġimgħa 2 u ġimgħa 4. Livelli minimali medji fissi tal-konċentrazzjoni f'Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 36 kienu bejn wieħed u ieħor 8 sa 10 μg/mL matul trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa.

L-espożizzjoni ta' adalimumab f'pazjenti adolexxenti b'HS kienet prevista billi ntuża mmudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi tal-popolazzjoni bbażata fuq cross-indication farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi oħra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika ġuvanili, marda *Crohn* pedjatrika u l-artrite

relatata mal-entesite). Id-doża rakkomandata 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 *Crohn* (*Crohn's disease*), id-doża kbira ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 5.5 μg/mL matul il-perijodu tal-bidu. Doża kbira ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 12 μg/mL matul il-perijodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 7 μg/mL.

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom CD moderata sa severa, d-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 il-punt ta' qtugħ tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 għal doża ta' manteniment Standard (40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) jew Baxxa (20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) fil-grupp ta' nies li qed jieħdu l-kura fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-serum milħuqa f'ġimgħa 4 kienu 15.7 ± 6.6 μg/mL il-pazjenti ≥ 40 kg (160/80 mg) u 10.6 ± 6.1 μg/mL għas-suġġetti < 40 kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti i li baqgħu jieħdu l-kura każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab fis-serum f'ġimgħa 52 kienet 9.5 ± 5.6 μg/mL għal grupp li qed jingħata Doża Standard u 3.5 ± 2.2 μg/mL għal grupp li qed jingħata Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu kura b'adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża żdidet minn ġimgħa iva u ġimgħa le għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi 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).

F'pazjenti li għandhom kolite ulċerattiva, d-doża kbira ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 12 μg/mL matul il-perijodu tal-bidu . F'pazjenti li jbatu mil-kolite ulċerattiva li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 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, d-doża kbira ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew minn ġimgħa 1, irriżulta medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wieħed u ieħor 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 (psorijasi 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).

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-espożizzjoni u r-rispons bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u r-rispons PedAc 50. Il-konċentrazzjoni apparenti ta’ adalimumab fil-plażma li tipproduċi nofs il-probabbiltà massima ta' rispons PedAc 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 kronika tal-plakka severa ġew stabbiliti għal PASI 75 u PGA ċari jew minimi, rispettivament. PASI 75 u PGA ċari jew minimi żdiedu b’konċentrazzjonijiet għoljin 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).

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-età 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 kienx studjat f’ pazjenti b’indeboliment epatiku jew renali.

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta’ effett tossiku minn doża waħda, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri 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 li b’ 0, 30 u 100 mg/kg (9-17 –il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta’ dannu kkaġunat 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

Sodium phosphate monobasic monohydrate
Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Succinic acid
Sodium succinate dibasic
Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Mannitol
Polysorbate 20
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

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).
Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra tagħha sabiex tilqa' mid-dawl.

Siringa waħda mimlija għal lest jew pinna mimlija għal lest b'Imraldi tista' tkun maħżuna f'temperatura sa massimu ta' 25 °C għal perjodu ta' mhux aktar minn 31 ġurnata. Is-siringa jew il-pinna għandha tkun protetta mid-dawl, u titwarrab jekk ma tkunx użata f'dawk il-31 ġurnata.

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

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

0.4 mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa ta' azzar li ma jsaddadx mimlija għal-lest (ħġieġ ta' tip I), labra bil-għatu riġida, bi planġer tal-lastku (chlorobutyl), lasta tal-planġer, korp bi protezzjoni għas-sigurtà, u finger flange għall-użu tal-pazjent.

Pakkett ta':
- 1 siringa mimlija għal-lest b'2 pads tal-alkoħol
- 2 siringi mimlijin għal-lest, b' pad tal-alkoħol kull wieħed
- 4 siringi mimlijin għal-lest, b' pad tal-alkoħol kull wieħed
- 6 siringi mimlijin għal-lest, b' pad tal-alkoħol kull wieħed

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

0.4 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest li tintuża darba biss għall-użu tal-pazjent li jkun fiha siringa mimlija għal-lest. Is-siringa ġol-pinna hi magħmula minn ħġieġ ta' tip 1 b'labra ta' azzar li ma jsaddadx, protezzjoni riġida tal-labra, u planġer tal-lastku (chlorobutyl).

Pakketti ta':
- 1 pinna mimlija għal-lest b'2 pads tal-alkoħol
- 2 pinen mimlija għal-lest, b'pad tal-alkoħol kull wieħed
- 4 pinen mimlija għal-lest, b'pad tal-alkoħol kull wieħed
- 6 pinen mimlija għal-lest, b'pad tal-alkoħol kull wieħed

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft
L-Olanda

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

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

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015
EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Awwissu 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 29 ta' April 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata 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 MINGĦAJR PERIKLU 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 tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Id-Danimarka

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
ir-Repubblika tal-Korea

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli mill-ħruġ tal-lott

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI 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 MINGĦAJR PERIKLU U EFFIKAĊI 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-benefiċċjuu r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

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

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

Il-Kartuniet ta' Tfakkira għall-Pazjent għandu jkun fihom l-elementi ewlenin 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

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETT B'SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
adalimumab

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

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.8 mL fiha 40 mg ta' adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium citrate, citric acid monohydrate, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sorbitol, polysorbate 20, u l-ilma għall-injezzjoni. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni
1 siringa mimlija għal-lest
2 pads tal-alkoħol

2 siringi mimlija għal-lest
2 pads tal-alkoħol

4 siringi mimlija għal-lest
4 pads tal-alkoħol

6 siringi mimlija għal-lest
6 pads tal-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Tneħħix l-għatu tal-labra qabel ma tkun lest biex tinjetta.
Iftaħ.

Biex jintuża 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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1216/001 1 siringa mimlija għal-lest
EU/1/17/1216/002 2 siringi mimlijin għal-lest
EU/1/17/1216/003 4 siringi mimlijin għal-lest
EU/1/17/1216/004 6 siringi mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imraldi 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

Imraldi 40 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg/0.8 mL

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETT B' PINNA MIMLIJA GĦAL-LEST)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
adalimumab

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

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.8 mL fiha 40 mg ta' adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium citrate, citric acid monohydrate, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sorbitol, polysorbate 20, u l-ilma għall-injezzjoni. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni
1 pinna mimlija għal-lest
2 pads tal-alkoħol

2 pinen mimlija għal-lest
2 pads tal-alkoħol

4 pinen mimlija għal-lest
4 pads tal-alkoħol

6 pinen mimlija għal-lest
6 pads tal-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Tneħħix l-għatu tal-labra qabel ma tkun lest biex tinjetta.
M'hemm l-ebda buttuna fuq il-pinna mimlija għal-lest tiegħek.

Iftaħ.

Biex jintuża 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

EXP

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1216/005 1 pinna mimlija għal-lest
EU/1/17/1216/006 2 pinen mimlija għal-lest
EU/1/17/1216/007 4 pinen mimlija għal-lest
EU/1/17/1216/008 6 pinen mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imraldi 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

Imraldi 40 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg/0.8 mL

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETT BIL-KUNJETT)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imraldi 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

Eċċipjenti: Sodium citrate, citric acid monohydrate, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sorbitol, polysorbate 20, u l-ilma għall-injezzjoni. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni
Fih 2 kartuni, kull waħda għal injezzjoni waħda biss
Fih 2 kartuni u kull kartuna fiha:
1 kunjett
1 siringa tal-injezzjoni sterili
1 labra sterili
1 adapter tal-kunjett sterili
2 pads tal-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.

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

Iftaħ.

Biex jintuża 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(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1216/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imraldi 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 LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWAA (PAKKETT BIL-KUNJETT)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imraldi 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

Eċċipjenti: Sodium citrate, citric acid monohydrate, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sorbitol, polysorbate 20, u l-ilma għall-injezzjoni. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni
1 kunjett
1 siringa tal-injezzjoni sterili
1 labra sterili
1 adapter tal-kunjett sterili
2 pads tal-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.

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

Iftaħ.

Biex jintuża 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(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1216/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imraldi 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Imraldi 40 mg/0.8 mL injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg/0.8 mL

6. OĦRAJN

Biex jintuża darba biss.

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETT B'SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
adalimumab

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

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.4 mL fiha 40 mg ta' adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, succinic acid, sodium succinate dibasic, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, mannitol, polysorbate 20, 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 pads tal-alkoħol

2 siringi mimlija għal-lest
2 pads tal-alkoħol

4 siringi mimlija għal-lest
4 pads tal-alkoħol

6 siringi mimlija għal-lest
6 pads tal-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Tneħħix l-għatu tal-labra qabel ma tkun lest biex tinjetta.
Iftaħ.

Biex jintuża 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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1216/010 1 siringa mimlija għal-lest
EU/1/17/1216/011 2 siringi mimlijin għal-lest
EU/1/17/1216/012 4 siringi mimlijin għal-lest
EU/1/17/1216/013 6 siringi mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imraldi 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

Imraldi 40 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg/0.4 mL

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (PAKKETT B' PINNA MIMLIJA GĦAL-LEST)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
adalimumab

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

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.4 mL fiha 40 mg ta' adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, succinic acid, sodium succinate dibasic, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, mannitol, polysorbate 20, 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 pads tal-alkoħol

2 pinen mimlija għal-lest
2 pads tal-alkoħol

4 pinen mimlija għal-lest
4 pads tal-alkoħol

6 pinen mimlija għal-lest
6 pads tal-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Tneħħix l-għatu tal-labra qabel ma tkun lest biex tinjetta.
M'hemm l-ebda buttuna fuq il-pinna mimlija għal-lest tiegħek.

Iftaħ.

Biex jintuża 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

EXP

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

EU/1/17/1216/014 1 pinna mimlija għal-lest
EU/1/17/1216/015 2 pinen mimlija għal-lest
EU/1/17/1216/016 4 pinen mimlija għal-lest
EU/1/17/1216/017 6 pinen mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Imraldi 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

Imraldi 40 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

40 mg/0.4 mL

6. OĦRAJN

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imraldi 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 Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Imraldi u waqt il-kura b'Imraldi. Żomm il-Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent fuqek matul il-kura tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Imraldi tiegħek (jew tat-tifel/tifla 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 Imraldi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi
3. Kif għandek tuża Imraldi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Imraldi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

1. X'inhu Imraldi u għalxiex jintuża

Imraldi fih is-sustanza attiva adalimumab li huwa mediċina li taħdem fuq is-sistema immuni (tad-difiża) tal-ġisem tiegħek.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta':
- artrite rewmatika,
- artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ,
- artrite relatata mal-entesite,
- infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis),
- axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis,
- artrite psorijatika,
- psorijasi,
- hidradenitis suppurtiva,
- tal-marda Crohn (Crohn's Disease),
- kolite ulċerattiva u
- uveite mhux infettiva.

Is-sustanza attiva f'Imraldi, adalimumab, hija anti-korp monoklonali. L-anti-korpi monoklonali huma proteini jeħlu ma' mira speċifika.

Il-mira ta' adalimumab hu fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju elenkati hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Imraldi jnaqqas il-proċess tal-infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite rewmatika

L-artrite rewmatika hi marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti tbati minn artrite rewmatika attiva li hi minn moderata

Imraldi jintuża biex jittratta artrite rewmatika fl-adulti. sa severa, tista' għall-ewwel tingħata medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi għall-kura tal-artrite rewmatika.

Imraldi jista' ukoll jintuża għall-kura tal-artrite rewmatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma tkun ingħatat kura b'methotrexate qabel.

Imraldi jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Ġeneralment, Imraldi jintuża ma' methotrexate. Jekk it-tabib tiegħek jara li methotrexate m'huwiex adattat, Imraldi jista' jingħata waħdu.

Artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite

L-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li normalment jidhru l-ewwel fit-tfulija.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ fit-tfal ta' bejn 2 u 17 il-sena u artrite relatata mal-entesite fit-tfal u adoloxxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. Pazjent i jistgħu għall-ewwel jingħataw medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti jingħataw Imraldi għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis,huma mard infjammatorju tal-ispina.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis fl-adulti. Jekk inti għandek ankylosing spondylitis jew axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis, għall-ewwel tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Artrite Psorjatika

L-artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi assoċjata mal-psorijasi.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' artrite psorjatika fl-adulti Imraldi jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorjasi fl-adulti u fit-tfal

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġegħlhom jitfarrku, jeħxinu u jintrefgħu minn mal-bażi tad-difer li tista' tikkawża wġigħ. Huwa maħsub li Psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immun,i tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' psorijasi tal-plakka moderata sa severa fl-adulti. Imraldi jintuża wkoll biex jittrata psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u adoloxxenti li jiżnu 30 kg jew aktar li għalihom terapija topika u fototerapiji jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejħa akne inversa) hija marda fit-tul u spiss bl-uġigħ infjammatorja fil-ġilda. Is-sintomi jistgħu jinkludu noduli sensittivi (għoqod) u axxessi (imsiemer) li jistgħu jkunu jnixxu l-materja.

Taffettwa b'mod aktar komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt il-sider, taħt id-dirgħajn, in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, il-groin u l-warrani. Jista' jkun hemm ukoll ċikatriċi fiż-żoni affettwati.

Imraldi jintuża biex jittratta hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena. Imraldi jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li jkollok, u l-uġigħ li ta' spiss hu assoċjat mal-marda. Tistal-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Imraldi.

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fl-adulti u fit-tfal

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal-musrana.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fl-adulti u fi tfal li għandhom bejn 6 sa 17-il sena. Jekk inti tbati mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), inti tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* tiegħek.

Kolite ulċerattiva fl-adulti u t-tfal

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fl-adulti u fit-tfal li għandhom minn 6 sa 17-il sena. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, inti tista' tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-kolite ulċerattiva tiegħek.

Uveite mhux infettiva fl-adulti u tfal

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajn.

Imraldi jintuża biex jitratta
- Adulti b'uveite mhux infettiva bl-infjammazzjoni li jaffettwaw wara l-għajn
- 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-għajnejn, (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Imraldi jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi

Tużax Imraldi
- Jekk int allerġiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandhek infezzjoni severa, inkluż tuberkulosi (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 l-ispiżjar tiegħek qabel tuża Imraldi.

Reazzjoni allerġika

- Jekk għandek **reazzjonijiet allerġiċi** b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Imraldi, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjoni
- Jekk għandek infezzjoni, inkluż **infezzjoni** fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-riġel) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Imraldi. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Imraldi, jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista jiżdied jekk ikollok tnaqqis fil-funzjoni tal-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkulosi, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji, infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet mhux tas-soltu assoċjati ma' sistema immuni mdgħajfa) u sepsis oħra (avvelenament tad-demm). F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu ipoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew ikollok problemi tas-snien. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Imraldi għal ftit żmien.

Tuberkuloži

- Peress illi ġew irrappurtati każi ta' **tuberkulosi** f'pazjenti kkurati b'Imraldi, qabel tibda Imraldi, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet għall-iċċekkjar (eżempju *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 għall-Pazjent. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkulosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkulosi. It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk inti kellek trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkulosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (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 għext jew ivvjaġġajt f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal *histoplasmosis, coccidioidomycosis* jew *blastomycosis* huma endemiċi.
- Għid lit-tabib tiegħek f'każ illi inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbduk minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus tal-**epatite B (HBV),** jekk għandek infezzjoni HBV attiv jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdek l-HBV, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. Imraldi jista' jattiva mill-ġdid l-infezzjoni tal-HBV f'pazjenti li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tieħu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-infezzjoni 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 Imraldi. Int u it-tabib tiegħek għandkom toqgħodu attenti b' mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi kkurat b'Imraldi. 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 fis-snien

- Jekk inti se tagħmel xi **operazzjoni jew** se tgħamel xi **intervent tas-snien**, għid lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tieħu Imraldi. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Imraldi għal ftit żmien.

Mard demyelinating

- Jekk inti tbati minn jew jiżviluppalek **mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri** (marda li tolqot lis-saff tal-insulazzjoni madwar in-nervaturi, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Imraldi. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħjufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċerti **tilqim** li jkun fih forom imdgħajfa iżda ħajjin ta' batterji u viruses li jikkawżaw il-marda, u dan it-tilqim m'għandux jingħata waqt il-kura b'Imraldi. Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu xi tilqim. Hu rrakomandat li t-tfal, li jkunu ngħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew ilkura b'Imraldi. Jekk tirċievi Imraldi waqt li tkun tqila, it-tarbija tiegħek jistgħa ikollha risku akbar għal-infezzjoni ta' dan it-tip sa xi ħames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Imraldi waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tieħu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-Qalb

- Jekk tbati minn **insuffiċjenza moderata tal-qalb** u qiegħed tingħata l-kura b'Imraldi, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. 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. It-tabib tiegħek għandu jiddeciedi jekk għandekx tieħu Imraldi.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew meta tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem 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 jekk **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** fi tfal u adulti li jieħdu Imraldi jew mediċini TNFα oħra li jimblukkaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom ***lymphoma,*** (kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffetwa id-demm u l-mudullun). Jekk tieħu Imraldi jista jikber r-riskju li jaqbdek *lymphoma,* lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' lymphoma aħrax, tfaċċja f' pazjenti li kienu qed jieħdu Imraldi. 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 u Imraldi.
- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu Imraldi, ġew osservati każi ta' **kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma**. Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, joħorġulek żoni ġodda ta' ħsara fil-ġilda jekk jekk xi marki jew żoni ta' ħsara li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' **kanċer oħra, minbarra limfoma**, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk inti tbati minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalik.

Sindromu li jixbah lil dak tal lupus

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'Imraldi tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, dwejjaq, uġigħ fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tagħtix Imraldi lill-tfal li għandhom artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u li jkunu taħt is-sentejn.
- Tużax il-siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg jekk dożi oħra li ma jkunux ta' 40 mg ikunu rakkomandat.

Mediċini oħra u Imraldi

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qed jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċini oħra.

Imraldi jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' aġenti anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs).

M'għandekx tieħu Imraldi ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept minħabba riskju akbar ta' infezzjoni serja. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

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 injezzjoni ta' Imraldi.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Imraldi 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 adalimubab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Imraldi jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk inti tirċievi Imraldi waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek 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' Imraldi 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

Imraldi 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 (mejt) u disturbi fil-vista wara li tingħata Imraldi.

Imraldi fih sodium u sorbitol

Sorbitol
Din il-mediċina fiha 20 mg sorbitol f'kull siringa mimlija għal-lest. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

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'.

3. Kif għandek tuża Imraldi

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk għandek xi mistoqsijiet.

<u>Adulti b'artrite rewmatika, artrite psorjatika, spondilite bl-ankilożi jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite bl-ankilożi</u>

Is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi huma disponibbli biss f'doża ta' 40 mg. Għalhekk, is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi ma jistgħux jingħataw lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas mid-doża sħiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw preżentazzjonijiet oħrajn li joffru dik l-għażla.

Imraldi jiġi injettat taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda). Id-doża li s-soltu tingħata għall-adulti b'artrite rewmatika, spondilite bl-ankilożi, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite bl-ankilożi u għal artrite psorjatika hija 40 mg adalimumab bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'każ ta' artrite rewmatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Imraldi. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate m'huwiex adattat, Imraldi jista' jingħata waħdu.

Jekk inti tbati minn artrite rewmatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mal-kura b'Imraldi, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ</u>

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu minn 10 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ u adulti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite relatata mal-entesite</u>

Tfal u żgħażagħ minn sitt snin 'il fuq li jiżnu minn 15 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti minn sitt snin ’il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta’ Imraldi rrakkomandata 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 minn doża ta’ 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, u li tinbeda wara li tgħaddi ġimgħa mid-doża inizjali. Għandek tibqa’ tinjetta Imraldi għaż-żmien li jkun qallek it-tabib tiegħek. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista’ jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adoloxxenti bi psorjasi tal-plakka

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa inqas 30 kg

Id-doża rrakkomandata ta’ Imraldi hija doża inizjali ta’ 20 mg, segwita b’20 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta’ 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża rrakkomandata ta’ Imraldi hija doża inizjali ta’ 40 mg, segwita b’ 40 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta’ 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti b’idradenite suppurativa

Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata għal idradenite 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 ġimagħatejn oħra, ikompli b’doża ta’ 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.

Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti (minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30kg jew aktar)

Id-doża rakkomandata ta’ Imraldi 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 id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista’ jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Adulti bil-marda ta’ Crohn *(Crohn’s disease)*

Id-doża li tingħata s-soltu għall-marda ta’ Crohn (*Crohn’s disease*) huwa ta’ 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta’ 40 mg f’ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbew ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta’ effett aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik doża ta’ 160 mg fil-bidu (bħala erba’ injezzjonijiet ta’ 40 mg f’ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta’ 40 mg kull ġurnata għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta’ 40 mg f’ġurnata waħda) ġimagħtejn wara, u wara dan 40 mg darba kull ġimagħa iva u ġimgħa le . Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista’ jżidlek id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti bil-marda ta’ Crohn (Crohn’s disease)

Tfal u żagħżagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg

Ir-reġim tad-doża li s-soltu jingħata huwa 40 mg fil-bidu segwit minn 20 mg ġimgħatejn 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, d-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 u żgħażagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar

Ir-reġim tad-doża tas-soltu huwa 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħatejn 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 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 dan, d-doża tas-soltu hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel jew tat-tifla tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti b'kolite ulċerattiva

Id-doża ta' Imraldi li s-soltu tingħata lil pazjenti adulti li għandhom kolite ulċerattiva hija ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) f'Ġimgħa 0 u 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) f'Ġimgħa 2 u wara dan 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżidlek id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew għal 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' Imraldi 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' Imraldi 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

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 tkompli tinjetta Imraldi sakemm it-tabib tiegħek qallek.

Fil-uveite mhux infettiva, kortikosterojdi jew mediċini oħrajn li jinfluwenzaw is-sistema immunitarja jistgħu jitkomplew waqt li jużaw Imraldi. Imraldi jista' jingħata wkoll waħdu.

Tfal u żgħażagħ li għandhom uveite kronika mhux infettiva minn età ta' sentejn

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi normalment 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 normali.

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi normalment hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża normali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Imraldi jiġi mogħti b'injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda). Għal istruzzjonijiet dwar l-użu, irreferi għal sezzjoni 7.

Jekk tuża Imraldi aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Imraldi aktar frekwentament, inti għandek iċċempel lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek u tispjegalhom li ħadt aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Imraldi

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Imraldi, injetta d-doża ta' Imraldi li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad ħu d-doża ta' wara fil-ħin li inti suppost teħodha fil-ġurnata normalment skedata, daqs li kieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Imraldi

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Imraldi għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li twaqqaf it-trattament.

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. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistgħu ifeġġu sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni b' Imraldi.

Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allerġika;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- diffikultà biex tieħu n-nifs, biex tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn.

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- sinjali ta’ infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt għamil tal-awrina;
- tħossok dgħajjef jew għajjien;
- sogħla;
- tnemnim;
- tirżiħ;
- tara doppju;
- dgħufija fl-idejn jew fir-riġlejn;
- 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-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b’adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk).
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni fis-sinus, pnewmonja);
- uġigħ ta’ ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);
- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- 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 (li jinkludu allerġija assoċjata ma’ l-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta’ sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- sintomi ta’ tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta’ isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni fl-għajnejn;
- infjammazzjoni fl-għotjien tal-għajnejn u nefħa fl-għajnejn;
- vertigo (tħoss il-kamrra qed iddur bik);
- sensazzjoni ta’ taħbit tal-qalb b’rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;

- fwawar;
- ematoma (nefħa solida b'demm magħqud);
- sogħla;
- ażżma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- dispepsja (indiġestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku);
- mard ta' reflux aċtuż;
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- ħakk;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- tbenġil;
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ tal-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- bidu jew aggravar ta' psoriażi;
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edema (akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem li tikkawża li t-tessut affettwat jintefaħ);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbenġil;
- fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal.

Mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- 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, inkluż kanċer tas-sistema limfatika (limfoma) u melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- disturbi fl-immunità li jistgħu jeffetwaw il-pulmun, ġilda u in-nodi tal-limfa (l-aktar komuni bħala kundizzjoni msejħa sarcoidosis);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid;
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta' smigħ, żanżin;
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit;
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta' nifs jew nefħa fl-għekieżi;
- infart mijokardjali;
- borża fil-ħajt ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- effuzjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali);
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża uġigħ qawwi fiż-żaqq u fid-dahar;
- diffikultà biex tibla';
- edema fil-wiċċ;
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;

- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- marki fuq il-ġilda;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (li tinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku lejn l-għajn, u s-sindromu ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnemnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem;
- il-qalb tieqaf tħabbat;
- fibrożi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini;
- epatite;
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda);
- sindromu Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġigħ ta' ras u raxx);
- edima fil-wiċċ assoċjata ma reazzjonijiet allerġiċi;
- *erythema multiforme* (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda);
- titlef ix-xagħar;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefħa lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stabbilita min informazzjoni li hemm):

- lifoma *hepatosplenic T-cell* (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali);
- karċinoma taċ-ċelloli 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 fil-fwied;
- aggravar ta' kundizzjoni msejjħa dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħjufija fil-muskoli);
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Xi effetti sekondarjili kienu osservati b'adalimumab m'għandhomx sintomi u jistgħu jirriżultaw biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm;
- żieda fil-lipidi fid-demm;
- żieda fl-enżimi tal-fwied.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' plejtlits;
- żieda fl-aċtu uriku fid-demm;
- ammont anormali ta' sodju fid-demm;
- ammont baxx ta' kalċju fid-demm;
- ammont baxx ta' fosfat fid-demm;
- zokkor għoli fid-demm;
- ammont għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demm;
- anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għall-kontrih stess fid-demm;
- potassju tad-demm baxx.

Mhux komuni (jista 'jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)

- żieda fil-kejl tal-bilirubin (test tad-demm tal-fwied).

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta' plejtlits.

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 Imraldi

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Ħażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (e. ż. meta tkun qed tivvjaġġa), siringa waħda mimlija għal-lest b'Imraldi tista' tkun maħżuna f'temperatura normali (sa 25 °C) għal-perjodu massimu ta' 28 ġurnata– kun ċert li tipproteġiha mid-dawl. Meta toħroġha mill-friġġ u taħżinha f' temperatura normali, is-siringa trid tkun użata fi żmien 28 ġurnata jew inkella tkun imwarrba, 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 għandek twarrabha.

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 għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imraldi

- Is-sustanza attiva hi adalimumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium citrate, citric acid monohydrate, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sorbitol, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Imraldi u l-kontenut tal-pakkett

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni ċara għal opalexxenti u bla kulur għal kannella ċar ta' 0.8 mL.

Imraldi hu disponibbli f'pakketti li fihom 1, 2, 4 jew 6 siringa(i) mimlija għal-lest (ħġieġ ta' tip I) b'labra ta' azzar li ma jsaddadx, protezzjoni riġida tal-labra, planġer tal-lastku, lasta tal-planġer, *safe-shield body, finger flange* għall-użu mill-pazjent u 2, 2, 4 jew 6 pads tal-alkoħol huma magħluqin f'pakketti rispettivament.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Manifattur
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.

Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

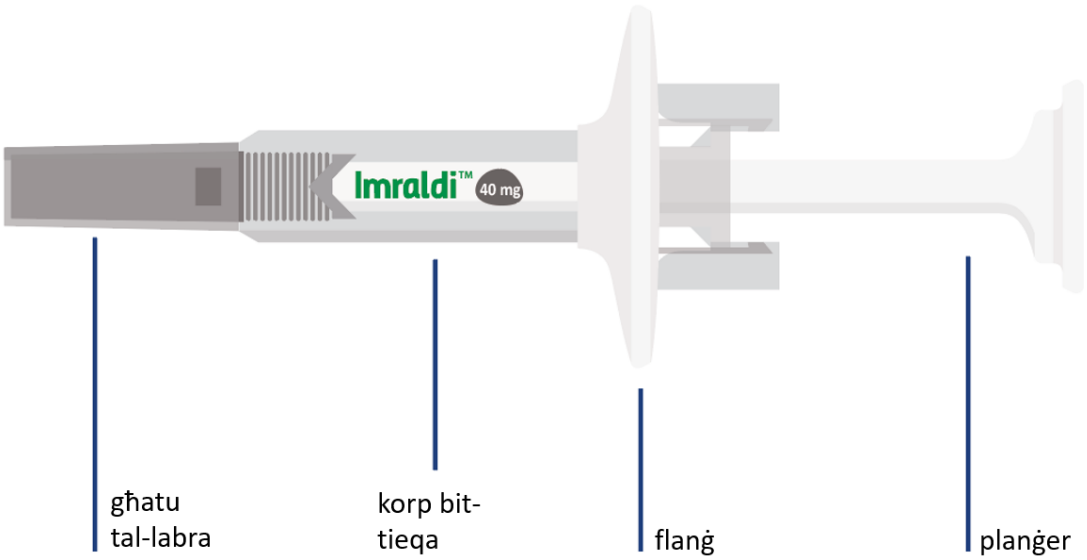
Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Segwi din il-gwida bl-istruzzjonijiet b'attenzjoni, u b'hekk għandek tiżviluppa rutina kif tinjetta b'kunfidenza.

- Qabel ma tinjetta, itlob lit-tabib jew lill-infermier tiegħek biex juruk kif tuża s-siringa mimlija għal-lest tiegħek. It-tabib jew l-infermier tiegħek għandhom jiżguraw li inti tkun kapaċi tuża s-siringa tiegħek b'mod korrett.

Is-siringa ta' doża waħda mimlija għal-lest tiegħek



Wara li inti timbotta planġer 'l isfel kemm tista', il-labra se tinġibed lura biex tgħin ħalli tipprevjeni feriti minn tingiż tal-labra.

Kif tieħu ħsieb is-siringa mimlija għal-lest tiegħek

Ħażna tas-siringa

- Aħżen is-siringa tiegħek fil-friġġ, iżda tiffriżahiex.
- Żomm is-siringa tiegħek fil-kartuna tagħha, u 'l bogħod mid-dawl.
- Żomm is-siringa fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Kif tarmi s-siringa

- Uża kull siringa darba biss. Qatt m'għandek terġa' tuża siringa.
- Armi s-siringa użata tiegħek f'kontenitur speċjali skont kif jgħidulek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

Twissijiet

- Jekk tkun waqqajt is-siringa bl-għatu FUQHA, tista' tuża s-siringa.
- Jekk tkun waqqajt is-siringa bl-għatu MHUX FUQHA, tużahiex. Il-labra tista' tkun maħmuġa jew ikollha l-ħsara.
- Tużax siringa bil-ħsara.

Kif tieħu ħsieb is-sit tal-injezzjoni

- Agħżel żona b'ħafna xaħam għall-injezzjoni:
  Żoni bix-xaħam, bħall-istonku, ġeneralment huma l-aħjar siti għall-injezzjoni. Żoni bix-xaħam huma aktar faċli biex toqroshom u huma tajbin biex iddaħħal il-labra b'mod korrett.
- Uża is-sit tal-injezzjoni differenti kull darba:
  Meta tagħżel sit tal-injezzjoni, agħżel żona li ma tkunx intużat dan l-aħħar, sabiex tevita wġigħ u tbenġil.
- Agħfas il-planġer bil-mod.Xi kultant, injezzjonijiet bl-għaġġla jistgħu jweġġgħuk. Jekk tagħfas il-planġer tas-siringa bil-mod, dan jista' jagħmel l-injezzjoni tiegħek aktar komda.

Kif tinjetta bis-siringa mimlija għal-lest

1. Iġbor il-provvisti

Poġġi s-siringa mimlija għal-lest u pads tal-alkoħol fuq wiċċ nadif u xott.

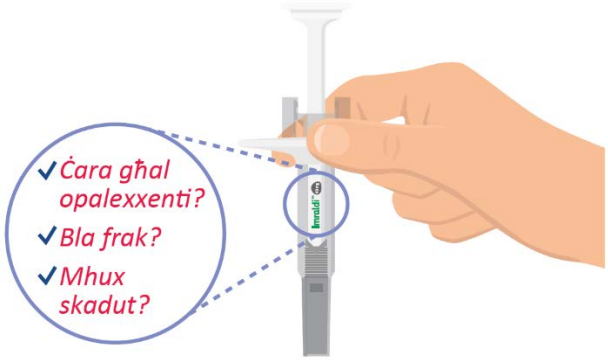
- Tinsiex taħsel idejk!
- Tneħħix l-għatu għalissa!

2. Stenna 15-30 minuta

Stenna 15-30 minuta biex is-siringa mimlija għal-lest tiegħek tilħaq it-temperatura tal-kamra; dan jgħin biex inaqqas l-uġigħ tiegħek waqt l-injezzjoni.

- Tneħħix l-għatu għalissa!

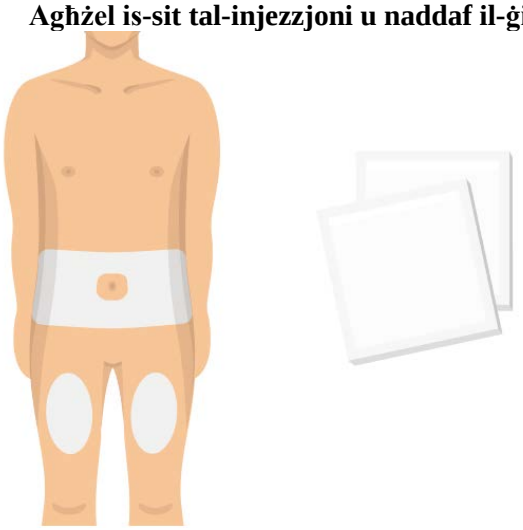
3. Eżamina l-mediċina u d-data ta’ skadenza



Dejjem aċċerta ruħek li l-mediċina tiegħek tkun ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar, bla frak, u li ma tkunx skadiet. Jekk il-mediċina tiegħek ma tkunx ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar, bla frak, jew skaduta, tużahiex.
Tista’ tara bużżieqa waħda jew aktar, tinkwetax, din mhix problema. M’hemm l-ebda raġuni biex tneħħiha.

- Tneħħix l-għatu għalissa!

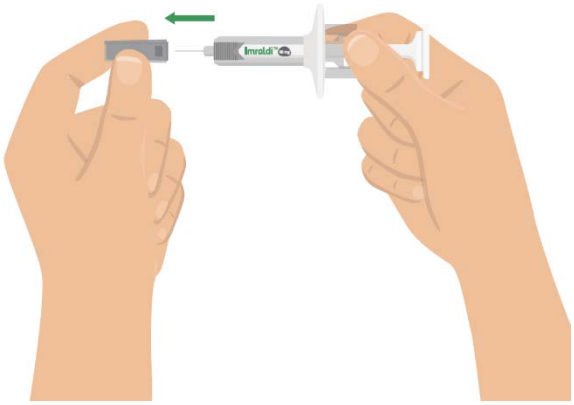
4. Agħżel is-sit tal-injezzjoni u naddaf il-ġilda



Agħżel sit tal-injezzjoni fuq il-ġisem tiegħek. Iż-żaqq (ħlief iż-żona madwar iż-żokra) jew il-koxox tiegħek huma l-aħjar.
Naddaf is-sit tal-injezzjoni b’pad tal-alkoħol. Tmissx dik iż-żona mill-ġdid qabel ma tagħti l-injezzjoni.

- Evita ġilda li tkun bl-uġigħ, imbenġla, biċ-ċikatriċi, bil-qxur, jew ikollja rqajja’ ħomor.

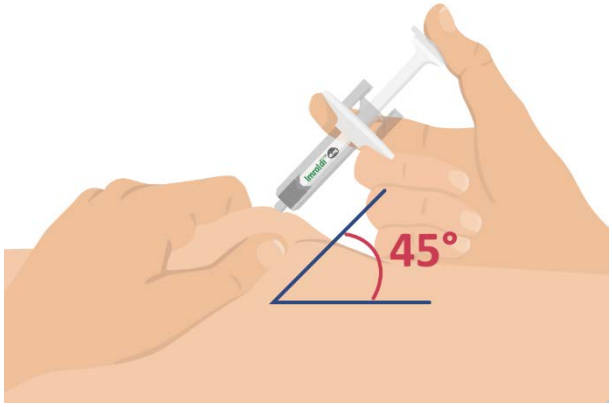
5. Neħħi l-għatu tal-labra



B’attenzjoni, neħħi l-għatu tal-labra.

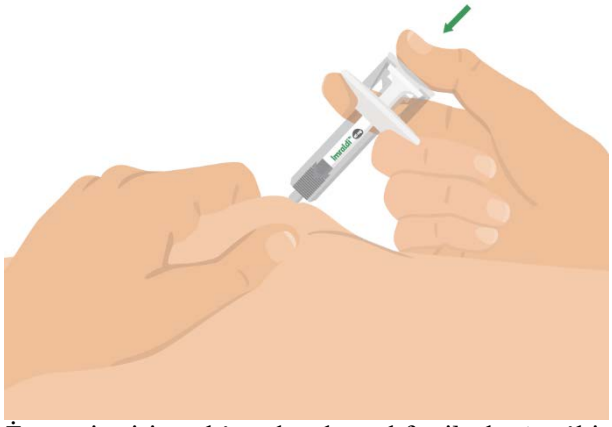
Hu normali li tara ftit qtar tal-likwidu joħroġ mil-labra.
Jekk tneħħi l-għatu tal-labra qabel tkun lest biex tinjetta, **terġax tpoġġi l-għatu tal-labra lura f'postu.** Dan jista' jgħawweġ jew jagħmel ħsara lil-labra. Tista' aċċidentalment tniggeż lilek innifsek jew taħli l-mediċina.

6. Oqros il-ġilda u daħħal il-labra



Bil-mod, oqros il-ġilda tiegħek u daħħal labra 'l ġewwa kemm tista' f'angolu ta' madwar 45 grad.

7. Agħfas il-planġer 'l isfel kemm tista'



Żomm is-siringa b'mod sod u agħfas il-planġer 'l isfel kemm tista'.
Imbagħad erfa' sebgħek il-kbir sabiex tħalli l-labra tinġibed lura għal ġol-korp tas-siringa.

8. Neħħi s-siringa u armiha

Iġbed is-siringa lil hemm mill-ġilda tiegħek.
Wara li tinjetta Imraldi, ikkonferma li l-labra tkun inġibdet lura u armi immedjatament s-siringa użata f'kontenitur speċjali, kif qalulek tagħmel it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

- M'intix ċert jekk irċivejtx id-doża tiegħek? Ikkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imraldi 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 Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Imraldi u waqt il-kura b'Imraldi. Żomm il-Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent fuqek matul il-kura tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Imraldi tiegħek (jew tat-tifel/tifla 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 Imraldi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi
3. Kif għandek tuża Imraldi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Imraldi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

1. X'inhu Imraldi u għalxiex jintuża

Imraldi fih is-sustanza attiva adalimumab li huwa mediċina li taħdem fuq is-sistema immuni (tad-difiża) tal-ġisem tiegħek.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta':
- artrite rewmatika,
- artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ,
- artrite relatata mal-entesite,
- infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis),
- axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis,
- artrite psorijatika,
- psorijasi,
- hidradenitis suppurtiva,
- tal-marda Crohn (Crohn's Disease),
- kolite ulċerattiva u
- uveite mhux infettiva.

Is-sustanza attiva f'Imraldi, adalimumab, hija anti-korp monoklonali. L-anti-korpi monoklonali huma proteini jeħlu ma' mira speċifika.

Il-mira ta' adalimumab hu fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju elenkati hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Imraldi jnaqqas il-proċess tal-infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite rewmatika

L-artrite rewmatika hi marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti tbati minn artrite rewmatika attiva li hi minn moderata

Imraldi jintuża biex jittratta artrite rewmatika fl-adulti. sa severa, tista' għall-ewwel tingħata medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi għall-kura tal-artrite rewmatika.

Imraldi jista' ukoll jintuża għall-kura tal-artrite rewmatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma tkun ingħatat kura b'methotrexate qabel.

Imraldi jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Ġeneralment, Imraldi jintuża ma' methotrexate. Jekk it-tabib tiegħek jara li methotrexate m'huwiex adattat, Imraldi jista' jingħata waħdu.

Artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite

L-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li normalment jidhru l-ewwel fit-tfulija.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ fit-tfal ta' bejn 2 u 17 il-sena u artrite relatata mal-entesite fit-tfal u adoloxxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. Pazjent i jistgħu għall-ewwel jingħataw medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti jingħataw Imraldi għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis,huma mard infjammatorju tal-ispina.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis fl-adulti. Jekk inti għandek ankylosing spondylitis jew axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis, għall-ewwel tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Artrite Psorjatika

L-artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi assoċjata mal-psorijasi.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' artrite psorjatika fl-adulti Imraldi jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorjasi fl-adulti u fit-tfal

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġegħlhom jitfarrku, jeħxinu u jintrefgħu minn mal-bażi tad-difer li tista' tikkawża wġigħ. Huwa maħsub li Psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immun,i tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' psorijasi tal-plakka moderata sa severa fl-adulti. Imraldi jintuża wkoll biex jittrata psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u adoloxxenti li jiżnu 30 kg jew aktar li għalihom terapija topika u fototerapiji jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejħa akne inversa) hija marda fit-tul u spiss bl-uġigħ infjammatorja fil-ġilda. Is-sintomi jistgħu jinkludu noduli sensittivi (għoqod) u axxessi (imsiemer) li jistgħu jkunu jnixxu l-materja.

Taffettwa b'mod aktar komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt il-sider, taħt id-dirgħajn, in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, il-groin u l-warrani. Jista' jkun hemm ukoll ċikatriċi fiż-żoni affettwati.

Imraldi jintuża biex jittratta hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena. Imraldi jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li jkollok, u l-uġigħ li ta' spiss hu assoċjat mal-marda. Tistal-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Imraldi.

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fl-adulti u fit-tfal

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal-musrana.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fl-adulti u fi tfal li għandhom bejn 6 sa 17-il sena. Jekk inti tbati mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), inti tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* tiegħek.

Kolite ulċerattiva fl-adulti u t-tfal

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fl-adulti u fit-tfal li għandhom minn 6 sa 17-il sena. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, inti tista' tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-kolite ulċerattiva tiegħek.

Uveite mhux infettiva fl-adulti u tfal

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajn.

Imraldi jintuża biex jitratta
- Adulti b'uveite mhux infettiva bl-infjammazzjoni li jaffettwaw wara l-għajn
- 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-għajnejn, (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Imraldi jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi

Tużax Imraldi
- Jekk int allerġiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandhek infezzjoni severa, inkluż tuberkulosi (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 l-ispiżjar tiegħek qabel tuża Imraldi.

Reazzjoni allerġika

- Jekk għandek **reazzjonijiet allerġiċi** b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Imraldi, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjoni
- Jekk għandek infezzjoni, inkluż **infezzjoni** fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-riġel) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Imraldi. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Imraldi, jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista jiżdied jekk ikollok tnaqqis fil-funzjoni tal-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkulosi, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji, infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet mhux tas-soltu assoċjati ma' sistema immuni mdgħajfa) u sepsis oħra (avvelenament tad-demm). F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu ipoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew ikollok problemi tas-snien. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Imraldi għal ftit żmien.

Tuberkuloži

- Peress illi ġew irrappurtati każi ta' **tuberkulosi** f'pazjenti kkurati b'Imraldi, qabel tibda Imraldi, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet għall-iċċekkjar (eżempju *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 għall-Pazjent. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkulosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkulosi. It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk inti kellek trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkulosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (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 għext jew ivvjaġġajt f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal *histoplasmosis, coccidioidomycosis* jew *blastomycosis* huma endemiċi.
- Għid lit-tabib tiegħek f'każ illi inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbduk minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus tal-**epatite B (HBV),** jekk għandek infezzjoni HBV attiv jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdek l-HBV, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. Imraldi jista' jattiva mill-ġdid l-infezzjoni tal-HBV f'pazjenti li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tieħu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-infezzjoni 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 Imraldi. Int u it-tabib tiegħek għandkom toqgħodu attenti b' mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi kkurat b'Imraldi. 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 fis-snien

- Jekk inti se tagħmel xi **operazzjoni jew** se tgħamel xi **intervent tas-snien**, għid lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tieħu Imraldi. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Imraldi għal ftit żmien.

Mard demyelinating

- Jekk inti tbati minn jew jiżviluppalek **mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri** (marda li tolqot lis-saff tal-insulazzjoni madwar in-nervaturi, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Imraldi. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħjufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċerti **tilqim** li jkun fih forom imdgħajfa iżda ħajjin ta' batterji u viruses li jikkawżaw il-marda, u dan it-tilqim m'għandux jingħata waqt il-kura b'Imraldi. Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu xi tilqim. Hu rrakomandat li t-tfal, li jkunu ngħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew ilkura b'Imraldi. Jekk tirċievi Imraldi waqt li tkun tqila, it-tarbija tiegħek jistgħa ikollha risku akbar għal-infezzjoni ta' dan it-tip sa xi ħames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Imraldi waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tieħu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-Qalb

- Jekk tbati minn **insuffiċjenza moderata tal-qalb** u qiegħed tingħata l-kura b'Imraldi, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. 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. It-tabib tiegħek għandu jiddeciedi jekk għandekx tieħu Imraldi.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew meta tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem 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 jekk **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** fi tfal u adulti li jieħdu Imraldi jew mediċini TNFα oħra li jimblukkaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom ***lymphoma,*** (kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffetwa id-demm u l-mudullun). Jekk tieħu Imraldi jista jikber r-riskju li jaqbdek *lymphoma,* lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' lymphoma aħrax, tfaċċja f' pazjenti li kienu qed jieħdu Imraldi. 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 u Imraldi.
- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu Imraldi, ġew osservati każi ta' **kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma**. Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, joħorġulek żoni ġodda ta' ħsara fil-ġilda jekk jekk xi marki jew żoni ta' ħsara li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' **kanċer oħra, minbarra limfoma**, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk inti tbati minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalik.

Sindromu li jixbah lil dak tal lupus

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'Imraldi tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, dwejjaq, uġigħ fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tagħtix Imraldi lill-tfal li għandhom artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u li jkunu taħt is-sentejn.
- Tużax il-pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg jekk dożi oħra li ma jkunux ta' 40 mg ikunu rakkomandat.

Mediċini oħra u Imraldi

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qed jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċini oħra.

Imraldi jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' aġenti anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs).

M'għandekx tieħu Imraldi ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept minħabba riskju akbar ta' infezzjoni serja. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

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 injezzjoni ta' Imraldi.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Imraldi 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.
- Imraldi jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk inti tirċievi Imraldi waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek 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' Imraldi waqt-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

Imraldi 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 (mejt) u disturbi fil-vista wara li tingħata Imraldi.

Imraldi fih sodium u sorbitol

Sorbitol
Din il-mediċina fiha 20 mg sorbitol f'kull pinna mimlija għal-lest. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

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'.

3. Kif għandek tuża Imraldi

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk għandek xi mistoqsijiet.

<u>Adulti b'artrite rewmatika, artrite psorjatika, spondilite bl-ankiloži jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite bl-ankiloži</u>

Is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi huma disponibbli biss f'doża ta' 40 mg. Għalhekk, is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi ma jistgħux jingħataw lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas mid-doża sħiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw preżentazzjonijiet oħrajn li joffru dik l-għażla.

Imraldi jiġi injettat taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda). Id-doża li s-soltu tingħata għall-adulti b'artrite rewmatika, spondilite bl-ankiloži, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite bl-ankiloži u għal artrite psorjatika hija 40 mg adalimumab bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'każ ta' artrite rewmatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Imraldi. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate m'huwiex adattat, Imraldi jista' jingħata waħdu.

Jekk inti tbati minn artrite rewmatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mal-kura b'Imraldi, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ</u>

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu minn 10 kg sa inqas 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg u aktar

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite relatata mal-entesite</u>

Tfal u żgħażagħ minn sitt snin 'il fuq li jiżnu minn 15 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti minn sitt snin ’il fuq li jiżnu 30kg jew aktar

Id-doża ta’ Imraldi rrakkomandata 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 minn doża ta’ 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, u li tinbeda wara li tgħaddi ġimgħa mid-doża inizjali. Għandek tibqa’ tinjetta Imraldi għaż-żmien li jkun qallek it-tabib tiegħek. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista’ jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adoloxxenti bi psorjasi tal-plakka

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża rrakkomandata ta’ Imraldi hija doża inizjali ta’ 20 mg, segwita b’20 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta’ 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża rrakkomandata ta’ Imraldi hija doża inizjali ta’ 40 mg, segwita b’ 40 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta’ 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti b’idradenite suppurativa

Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata għal idradenite 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 ġimagħatejn oħra, ikompli b’doża ta’ 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.

Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti (minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30kg jew aktar)

Id-doża rakkomandata ta’ Imraldi 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 id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista’ jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Adulti bil-marda ta’ Crohn *(Crohn’s disease)*

Id-doża li tingħata s-soltu għall-marda ta’ Crohn (*Crohn’s disease*) huwa ta’ 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta’ 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbew ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta’ effett aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik doża ta’ 160 mg fil-bidu (bħala erba’ injezzjonijiet ta’ 40 mg f’ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta’ 40 mg kull ġurnata għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta’ 40 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara, u wara dan 40 mg darba kull ġimagħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista’ jżidlek id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti bil-marda ta’ Crohn (Crohn’s disease)

Tfal u żgħażagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg

Ir-reġim tad-doża li s-soltu jingħata huwa 40 mg fil-bidu segwit minn 20 mg ġimgħatejn 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, d-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 u żgħażagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar

Ir-reġim tad-doża tas-soltu huwa 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħatejn 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 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 dan, d-doża tas-soltu hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel jew tat-tifla tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew għal 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti b'kolite ulċerattiva

Id-doża ta' Imraldi li s-soltu tingħata lil pazjenti adulti li għandhom kolite ulċerattiva hija ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) f'Ġimgħa 0 u 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) f'Ġimgħa 2 u wara dan 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżidlek id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew għal 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' Imraldi 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' Imraldi 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

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 tkompli tinjetta Imraldi sakemm it-tabib tiegħek qallek.

Fil-uveite mhux infettiva, kortikosterojdi jew mediċini oħrajn li jinfluwenzaw is-sistema immunitarja jistgħu jitkomplew waqt li jużaw Imraldi. Imraldi jista' jingħata wkoll waħdu.

Tfal u żgħażagħ li għandhom uveite kronika mhux infettiva minn età ta' sentejn

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi normalment 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 normali.

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi normalment hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża normali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Imraldi jiġi mogħti b'injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda). Għal istruzzjonijiet dwar l-użu, irreferi għal sezzjoni 7.

Jekk tuża Imraldi aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Imraldi aktar frekwentament, ċempel lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek u tispjegalhom li ħadt aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Imraldi

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Imraldi, injetta d-doża ta' Imraldi li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad ħu d-doża ta' wara fil-ħin li inti suppost teħodha fil-ġurnata normalment skedata, daqs li kieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Imraldi

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Imraldi għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li twaqqaf it-trattament.

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. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistgħu ifeġġu sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni b' Imraldi.

Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allerġika;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- diffikultà biex tieħu n-nifs, biex tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn.

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- sinjali ta' infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt għamil tal-awrina;
- tħossok dgħajjef jew għajjien;
- sogħla;
- tnemnim;
- tirżiħ;
- tara doppju;
- dgħufija fl-idejn jew fir-riġlejn;
- 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-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b'adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk).
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni fis-sinus, pnewmonja);
- uġigħ ta' ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);
- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- 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 (li jinkludu allerġija assoċjata ma' l-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- sintomi ta' tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni fl-għajnejn;
- infjammazzjoni fl-għotjien tal-għajnejn u nefħa fl-għajnejn;
- vertigo (tħoss il-kamrra qed iddur bik);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;

- fwawar;
- ematoma (nefħa solida b'demm magħqud);
- sogħla;
- ażżma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- dispepsja (indiġestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku);
- mard ta' reflux aċtuż;
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- ħakk;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- tbenġil;
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ tal-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- bidu jew aggravar ta' psoriażi;
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edema (akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem li tikkawża li t-tessut affettwat jintefaħ);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbenġil;
- fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal.

Mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- 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, inkluż kanċer tas-sistema limfatika (limfoma) u melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- disturbi fl-immunità li jistgħu jeffetwaw il-pulmun, ġilda u in-nodi tal-limfa (l-aktar komuni bħala kundizzjoni msejħa sarcoidosis);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid;
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta' smigħ, żanżin;
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit;
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta' nifs jew nefħa fl-għekieżi;
- infart mijokardjali;
- borża fil-ħajt ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- effuzjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali);
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża uġigħ qawwi fiż-żaqq u fid-dahar;
- diffikultà biex tibla';
- edema fil-wiċċ;
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;

- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- marki fuq il-ġilda;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (li tinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku lejn l-għajn, u s-sindromu ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnemnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem;
- il-qalb tieqaf tħabbat;
- fibrożi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini;
- epatite;
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda);
- sindromu Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġigħ ta' ras u raxx);
- edima fil-wiċċ assoċjata ma reazzjonijiet allerġiċi;
- *erythema multiforme* (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda);
- titlef ix-xagħar;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefħa lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stabbilita min informazzjoni li hemm):

- lifoma *hepatosplenic T-cell* (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali);
- karċinoma taċ-ċelloli 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 fil-fwied;
- aggravar ta' kundizzjoni msejjħa dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħjufija fil-muskoli);
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Xi effetti sekondarjili kienu osservati b'adalimumab m'għandhomx sintomi u jistgħu jirriżultaw biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm;
- żieda fil-lipidi fid-demm;
- żieda fl-enżimi tal-fwied.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' plejtlits;
- żieda fl-aċtu uriku fid-demm;
- ammont anormali ta' sodju fid-demm;
- ammont baxx ta' kalċju fid-demm;
- ammont baxx ta' fosfat fid-demm;
- zokkor għoli fid-demm;
- ammont għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demm;
- anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għall-kontrih stess fid-demm;
- potassju tad-demm baxx.

Mhux komuni (jista 'jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)

- żieda fil-kejl tal-bilirubin (test tad-demm tal-fwied).

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta' plejtlits.

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 Imraldi

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum tax-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 (e. ż. meta tkun qed tivvjaġġa), pinna waħda mimlija għal-lest b'Imraldi tista' tkun maħżuna f'temperatura normali (sa 25 °C) għal-perjodu massimu ta' 28 ġurnata – kun ċert li tipproteġiha mid-dawl. Meta toħroġha mill-friġġ u taħżinha f'temperatura normali, il-pinna trid tkun użata fi żmien 28 ġurnata jew inkella tkun imwarrba, anke jekk terġa titpoġġa fil-friġġ.
Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta l-pinna tkun inħarġet l-ewwel darba mill-friġġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek twarrabha.

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 għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X’fih Imraldi

- Is-sustanza attiva hi adalimumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium citrate, citric acid monohydrate, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sorbitol, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Imraldi u l-kontenut tal-pakkett

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’pinna mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni ċara għal opalexxenti u bla kulur għal kannella ċar ta’ 0.8 mL.

Imraldi hu disponibbli f’pakketti li fihom 1, 2, 4 jew 6 pinna (pinen) mimlija għal-lest li fiha siringa mimlija għal-lest (ħġieġ ta’ tip I) b’labra ta’ azzar li ma jsaddadx, protezzjoni riġida tal-labra, planġer tal-lastku għall-użu mill-pazjent u 2, 2, 4 jew 6 pads tal-alkoħol huma magħluqin f’pakketi rispettivament.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Manifattur
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Република България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.

Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

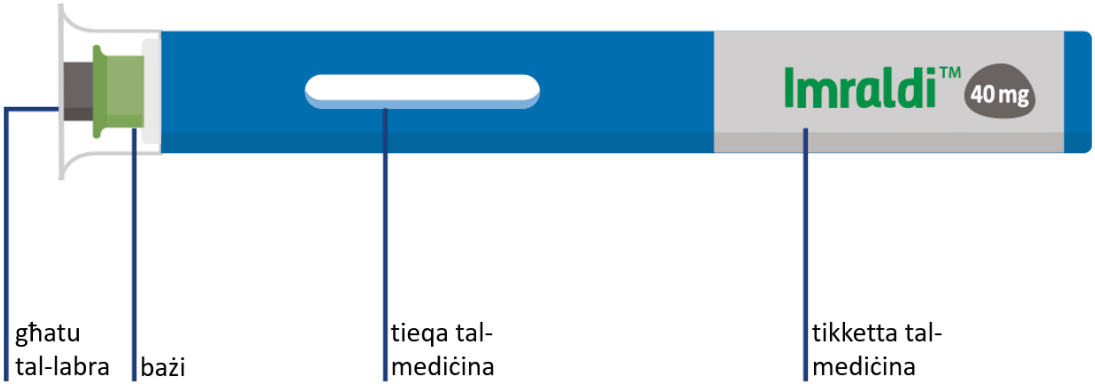
Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Segwi din il-gwida bl-istruzzjonijiet b'attenzjoni, u b'hekk għandek tiżviluppa rutina kif tinjetta b'kunfidenza.

- Qabel ma tinjetta, itlob lit-tabib jew lill-infermier tiegħek biex juruk kif tuża l-pinna mimlija għal-lest tiegħek. It-tabib jew l-infermier tiegħek għandhom jiżguraw li inti tkun kapaċi tuża l-pinna tiegħek b'mod korrett.

Il-pinna ta' doża waħda mimlija għal-lest tiegħek



M'hemm l-ebda buttuna fuq il-pinna mimlija għal-lest tiegħek.
Il-labra hi moħbija taħt il-bażi ħadra. Meta timbotta l-pinna mimlija għal-lest b'mod sod fuq il-ġilda tiegħek, l-injezzjoni se tibda awtomatikament.

Kif tieħu ħsieb il-pinna mimlija għal-lest tiegħek

Ħażna tal-pinna

- Aħżen il-pinna tiegħek fil-friġġ, iżda tiffriżahiex.
- Żomm il-pinna tiegħek fil-kartuna tagħha, u 'l bogħod mid-dawl.
- Żomm din il-pinna fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Kif tarmi l-pinna

- Uża kull pinna darba biss. Qatt m'għandek terġa' tuża pinna.
- Armi l-pinna użata tiegħek f'kontenitur speċjali skont kif jgħidulek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

Twissijiet

- Jekk tkun waqqajt il-pinna bl-għatu FUQHA, tista' tuża l-pinna.
- Jekk tkun waqqajt il-pinna bl-għatu MHUX FUQHA, tużahiex. Il-labra tista' tkun maħmuġa jew ikollha l-ħsara.
- Tużax pinna bil-ħsara.

Kif tieħu ħsieb is-sit tal-injezzjoni

- Agħżel żona b'ħafna xaħam għall-injezzjoni:
  Żoni bix-xaħam, bħall-istonku, ġeneralment huma l-aħjar siti għall-injezzjoni. Żoni bix-xaħam huma tajbin biex iddaħħal il-labra b'mod korrett.
- Uża is-sit tal-injezzjoni differenti kull darba:
  Meta tagħżel sit tal-injezzjoni, agħżel żona li ma tkunx intużat dan l-aħħar, sabiex tevita wġigħ u tbenġil.

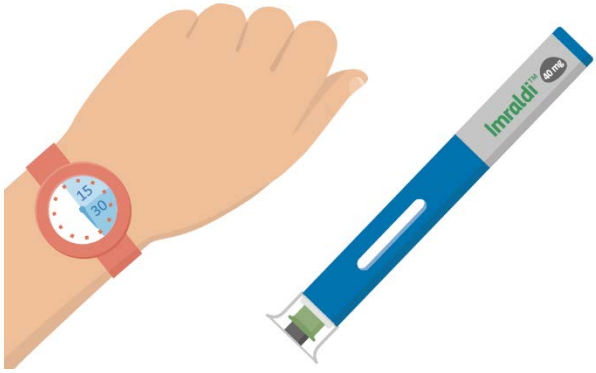
Kif tinjetta bil-pinna mimlija għal-lest

1. Iġbor il-provvisti

Poġġi l-pinna mimlija għal-lest u pads tal-alkoħol fuq wiċċ nadif u xott.

- Tinsiex taħsel idejk!
- Tneħħix l-għatu għalissa!

2. Stenna 15-30 minuta



Stenna 15-30 minuta biex il-pinna mimlija għal-lest tiegħek tilħaq it-temperatura tal-kamra; dan jgħin biex inaqqas l-uġigħ tiegħek waqt l-injezzjoni.

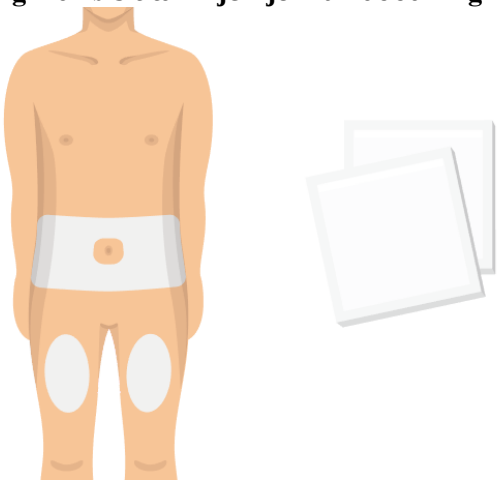
- Tneħħix l-għatu għalissa!

3. Eżamina l-mediċina u d-data ta’ skadenza

Dejjem aċċerta ruħek li l-mediċina tiegħek tkun ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar, bla frak, u li ma tkunx skadiet. Jekk il-mediċina tiegħek ma tkunx ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar, bla frak, jew skaduta, tużahiex.
Tista’ tara bużżieqa waħda jew aktar, tinkwetax, din mhix problema. M’hemm l-ebda raġuni biex tneħħiha.

- Tneħħix l-għatu għalissa!

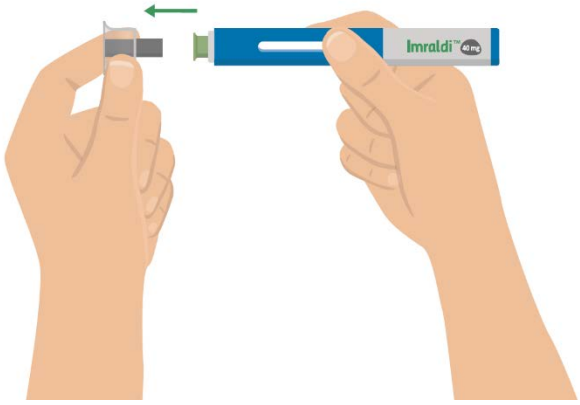
4. Agħżel is-sit tal-injezzjoni u naddaf il-ġilda



Agħżel sit tal-injezzjoni fuq il-ġisem tiegħek. Iż-żaqq (ħlief iż-żona madwar iż-żokra) jew il-koxox tiegħek huma l-aħjar.
Naddaf is-sit tal-injezzjoni b’pad tal-alkoħol.

- Evita ġilda li tkun bl-uġigħ, imbenġla, biċ-ċikatriċi, bil-qxur, jew ikollja rqajja’ ħomor.

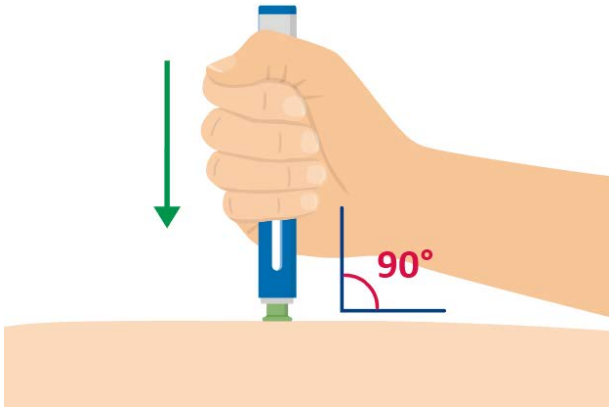
5. Neħħi l-għatu trasparenti tal-labra



B’attenzjoni, neħħi l-għatu trasparenti tal-labra b’ċentru tal-metall mill-pinna.

Hu normali li tara ftit qtar tal-likwidu joħroġ mil-labra.
Jekk tneħħi l-għatu tal-labra qabel tkun lest biex tinjetta, **terġax tpoġġi l-għatu tal-labra lura f'postu.** Dan jista' jgħawweġ jew jagħmel ħsara lil-labra. Tista' aċċidentalment tniggeż lilek innifsek jew taħli l-mediċina.

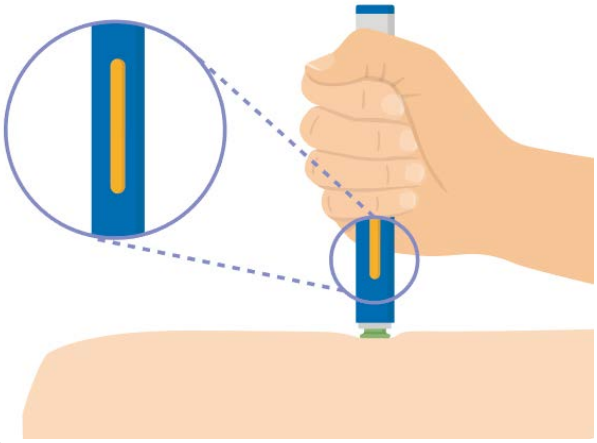
6. Poġġi l-bażi ħadra, agħfas 'l isfel u żomm



Poġġi l-bażi ħadra bi dritt (90 grad) fuq il-ġilda tiegħek, u mbotta l-pinna mimlija għal-lest kollha 'l isfel b'mod sod biex tibda l-injezzjoni.

- Meta timbotta 'l isfel, l-injezzjoni jibda. Tista' tisma' l-ewwel klikk.

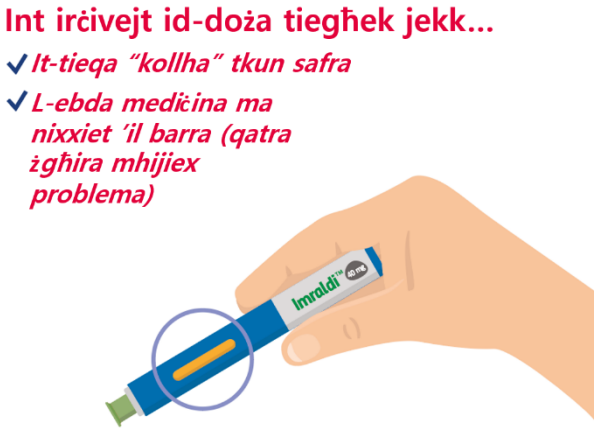
7. Kompli żomm



Żomm il-pinna mal-ġilda tiegħek sakemm l-indikatur isfar jimla t-tieqa tal-mediċina u jieqaf jiċċaqlaq.

- Diversi sekondi wara, inti tista' tisma' t-tieni klikk.

8. Ikkoferma t-tlestija u armi



Wara li tinjetta Imraldi, ikkonferma li t-tieqa tal-mediċina kollha tkun safra.
Armi l-pinna użata f'kontenitur speċjali skont kif jgħidulek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

- M’intix ċert ki rċivejt id-doża tiegħek? Ikkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imraldi 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni
adalimumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel/tifla tiegħek jibda/tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti.
Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Imraldi u waqt il-kura b'Imraldi. Żomm il-Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent fuqek matul il-kura tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Imraldi tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek.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 Imraldi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek juża/tuża Imraldi
3. Kif għandek tuża Imraldi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Imraldi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

1. X'inhu Imraldi u għalxiex jintuża

Imraldi fih is-sustanza attiva adalimumab li huwa mediċina li taħdem fuq is-sistema immuni (tad-difiża) tal-ġisem tiegħek.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta':
- artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ,
- artrite relatata mal-entesite,
- artrite psorijatika fit-tfal,
- hidradenitis suppurtiva fl-adolexxenti,
- tal-marda Crohn fit-tfal (Crohn's Disease),
- kolite ulċerattiva pedjatrika,
- uveite pedjatrika.

Is-sustanza attiva f'Imraldi, adalimumab, hija anti-korp monoklonali. L-anti-korpi monoklonali huma proteini jeħlu ma' mira speċifika.

Il-mira ta' adalimumab hu fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju elenkati hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Imraldi jnaqqas il-proċess tal-infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite

L-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li normalment jidhru l-ewwel fit-tfulija.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite. Pazjent i jistgħu għall-ewwel jingħataw medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti jingħataw Imraldi għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite.

Psorjasi tal-plakka fit-tfal

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġegħlhom jitfarrku, jeħxinu u jintrefgħu minn mal-bażi tad-difer li tista' tikkawża wġigħ. Huwa maħsub li Psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immun,i tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' psorijasi fit-tfal u adoloxxenti li jkollhom minn 4 sa 17-il sena li għalihom terapija topika u fototerapiji jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejħa akne inversa) hija marda fit-tul u spiss bl-uġigħ infjammatorja fil-ġilda. Is-sintomi jistgħu jinkludu noduli sensittivi (għoqod) u axxessi (imsiemer) li jistgħu jkunu jnixxu l-materja. Taffettwa b'mod aktar komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, taħt id-dirgħajn, in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, il-groin u l-warrani. Jista' jkun hemm ukoll ċikatriċi fiż-żoni affettwati.

Imraldi jintuża biex jittratta hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti minn 12-il sena 'il fuq. Imraldi jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li jkollok, u l-uġigħ li ta' spiss hu assoċjat mal-marda. Tistal-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Imraldi.

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fit-tfal

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal-musrana.

Imraldi huwa indikat għall-kura tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fi tfal li għandhom bejn 6 sa 17-il sena. Il-pazjenti jistgħu l-ewwel jingħataw mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti jingħataw Imraldi biex jitnaqqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Kolite ulċerattiva pedjatrika

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira. Imraldi 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 Imraldi biex inaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħu/tagħha.

Uveite fit-tfal

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajn.

Imraldi jintuża biex jitratta tfal li għandhom età minn sentejn 'il fuq 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-għajnejn, (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Imraldi jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi

Tużax Imraldi
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek huma allerġiċi għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom infezzjoni severa, inkluż tuberkulosi (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk għandhom sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, iħossuhom għajjiena, problemi tas-snien.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk kellhom jew għandhom xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jew l-ispiżjar tiegħek qabel tuża Imraldi.

Reazzjoni allerġika

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom **reazzjonijiet allerġiċi** b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Imraldi, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjoni

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom **infezzjoni**, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-riġel) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Imraldi. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li it-tifel/tiegħek ikunu qed jirċievu l-kura b'Imraldi, jaqbduhom infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista jiżdied jekk ikollohom tnaqqis fil-funzjoni tal-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkulosi, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji, infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet mhux tas-soltu assoċjati ma' sistema immuni mdgħajfa) u sepsis oħra (avvelenament tad-demm). F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu ipoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom sintomi bħal deni, feriti, iħossuhom għajjiena jew ikollohom problemi tas-snien. It-tabib jista' jirrakkomanda li jwaqqfu Imraldi għal ftit żmien.

Tuberkulosi

- Peress illi ġew irrappurtati każi ta' **tuberkulosi** f'pazjenti kkurati b'Imraldi, qabel tibda Imraldi, it-tabib tiegħek se jeżamina lit-tifel/tifla tiegħek għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tat-tifel/tifla tiegħek u testijiet għall-iċċekkjar (eżempju *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 għall-Pazjent. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek xi darba kellhom it-tuberkulosi, jew jekk kellhom kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkulosi. It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk it-tifel/tifla tiegħek kellhom trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkulosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (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 it-tifel/tifla tiegħek għexu jew ivvjaġġaw f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal *histoplasmosis, coccidioidomycosis* jew *blastomycosis* huma endemiċi.
- Għid lit-tabib tiegħek f'każ illi t-tifel/tifla tiegħek għandhom storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbduhom minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-epatite B

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek iġorru l-virus tal-**epatite B (HBV),** jekk għandhom infezzjoni HBV attiv jew jekk taħseb li għandhom riskju li jaqbadhom l-HBV, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għandu lit-tifel/tifla tiegħek għal HBV. Imraldi jista' jattiva mill-ġdid l-infezzjoni tal-HBV f'pazjenti li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk it-tifel/tifla tiegħek ikunu qed jieħdu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-infezzjoni HBV tista' tpoġġilhom ħajjithom fil-periklu.

Operazzjoni jew proċedura fis-snien

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek se jagħmlu xi **operazzjoni jew** se tgħamel xi **intervent tas-snien**, għid lit-tabib tiegħek li huwa/hija qed jieħu/tieħu Imraldi. It-tabib jista' jirrakkomanda li jwaqqfu Imraldi għal ftit żmien.

Mard demyelinating

- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn jew jiżviluppalhom **mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri** (marda li tolqot lis-saff tal-insulazzjoni madwar in-nervaturi, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk huwa/hija għandux/għandiex jirċievi/tirċievi jew ikompli/tkompli jirċievi/tirċievi Imraldi. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħjufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċerti **tilqim** li jkun fih forom imdgħajfa iżda ħajjin ta' batterji u viruses li jikkawżaw il-marda, u dan it-tilqim m'għandux jingħata waqt il-kura b'Imraldi. Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jieħdu xi tilqim. Hu rrakomandat li t-tfal, li jkunu ngħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew ilkura b'Imraldi. Jekk tirċievi Imraldi waqt li tkun tqila, it-tarbija tiegħek jistgħa ikollha risku akbar għal-infezzjoni ta' dan it-tip sa xi ħames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Imraldi waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tieħu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-Qalb

- Jekk it-tifel/tiegħek ibatu minn **insuffiċjenza moderata tal-qalb** u qiegħed tingħata l-kura b'Imraldi, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalb it-tifel/tifla tiegħek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk kellhom jew għandhom xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk jiżviluppaw sintomi ġodda, jew jiggravawlhom is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefħa fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek għandu jiddeciedi jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhomx jieħdu Imraldi.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew meta tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm li jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demm. Jekk it-tifel/tifla tiegħek jiżviluppaw id-**deni** li ma jgħaddilhomx, jew jibdew **jitbenġlu** faċilment jew jekk **joħorġilhom id-demm** faċilment, jew ikunu **pallidi** 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** fi tfal u adulti li jieħdu Imraldi jew mediċini TNFα oħra li jimblukkaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom ***lymphoma***, (kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffetwa id-demm u l-mudullun). Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieħdu Imraldi jista jikber r-riskju li jaqbadhom *lymphoma,* lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' lymphoma aħrax, tfaċċja f' pazjenti li kienu qed jieħdu Imraldi. Xi wħud minn-dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-mediċini azathioprine jew mercaptopurine. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed it-tifel/tifla tiegħek qed jieħdu azathioprine jew mercaptopurine ma' Imraldi.
- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu Imraldi, ġew osservati każi ta' **kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma**. Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, joħorġulhom żoni ġodda ta' ħsara fil-ġilda jekk jekk xi marki jew żoni ta' ħsara li diġà għandhom jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' **kanċer oħra, minbarra limfoma**, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn COPD, jew ipejjep/tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għat-tifel/tifla tiegħek.

Sindromu li jixbah lil dak tal lupus

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'Imraldi tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, dwejjaq, uġigħ fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Mediċini oħra u Imraldi

Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jew lill-ispiżjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qed jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċini oħra.

Imraldi jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' aġenti anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs).

It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieħdu Imraldi ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept minħabba riskju akbar ta' infezzjoni serja. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

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 injezzjoni ta' Imraldi.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Imraldi 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 adalimubab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Imraldi jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk inti tirċievi Imraldi waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek 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' Imraldi 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

Imraldi 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 (mejt) u disturbi fil-vista wara li tingħata Imraldi.

Imraldi fih sodium u sorbitol

Sorbitol
Din il-mediċina fiha 20 mg sorbitol f'kull kunjett. Jekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qallek li huwa/hija għandu/għandha intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma jieħdu dan il-prodott mediċinali.

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'.

3. Kif għandek tuża Imraldi

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tat-tifla/tifel tiegħek jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tat-tifel/tiegħek jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk għandek xi mistoqsijiet. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi qawwa oħra ta' Imraldi għat-tifel/tifla tiegħek ikunu jeħtieġu doża differenti.

<u>Tfal u żgħażagħ b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ</u>

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu minn 10 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite relatata mal-entesite</u>

Tfal u żgħażagħ minn sitt snin 'il fuq li jiżnu minn 15 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti minn sitt snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

<u>Tfal u adoloxxenti bi psorjasi tal-plakka</u>

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa inqas 30 kg

Id-doża rrakkomandata ta' Imraldi hija doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża rrakkomandata ta’ Imraldi hija doża inizjali ta’ 40 mg, segwita b’ 40 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id-doża normali ta’ 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża rakkomandata ta’ Imraldi 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 id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista’ jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Tfal u adolexxenti bil-marda ta’ Crohn (Crohn’s disease)

Tfal u żagħżagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg

Ir-reġim tad-doża li s-soltu jingħata huwa 40 mg fil-bidu segwit minn 20 mg ġimgħatejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta’ rispons aktar mgħaġġel , it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista’ jagħti doża fil-bidu ta’ 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta’ 40 mg f'ġurnata waħda), segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara.

Wara, id-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Skont ir-rispons tat-tifel/tifla tiegħek, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista’ jżid il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Tfal u żgħażagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar

Ir-reġim tad-doża tas-soltu huwa 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta’ 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħatejn 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 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 dan, d-doża tas-soltu hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel jew tat-tifla tiegħek jista’ jżid id-doża 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’ Imraldi 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’ Imraldi 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 żgħażagħ li għandhom uveite kronika mhux infettiva minn età ta' sentejn

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi normalment 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 normali.

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi normalment 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.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Imraldi jiġi mogħti b'injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda). Għal istruzzjonijiet dwar l-użu, irreferi għal sezzjoni 7.

Jekk tuża Imraldi aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta ammont ikbar tal-likwidu ta' Imraldi, jew jekk tinjetta Imraldi aktar frekwentament, inti għandek iċċempel lit-tabib tat-tifel/tiegħek jew l-ispiżjar tiegħek u tispjegalhom li t-tifel/tifla tiegħek ħadu aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tuża Imraldi anqas milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta ammont inqas tal-likwidu ta' Imraldi, jew jekk tinjetta Imraldi b'mod inqas frekwenti milli suppost, inti għandek ċċempel lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jew lill-ispiżjar u tispjegalhom li t-tifel/tifla tiegħek ħadu inqas milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Imraldi

Jekk tinsa tinjetta lit-tifel/tifla tiegħek b'Imraldi, injetta d-doża ta' Imraldi eżatt kif tiftakar. Imbagħad agħti d-doża ta' wara fil-ħin li suppost ħaduha fil-ġurnata normalment skedata, daqs li kieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Imraldi

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Imraldi għandha tiġi diskussa mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Is-sintomi tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li twaqqaf it-trattament.
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. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistgħu ifeġġu sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni b' Imraldi.

Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allerġika;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- diffikultà biex tieħu n-nifs, biex tibla';

- qtugħ ta’ nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn.

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- sinjali ta’ infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt għamil tal-awrina;
- tħossok dgħajjef jew għajjien;
- sogħla;
- tnemnim;
- tirżiħ;
- tara doppju;
- dgħufija fl-idejn jew fir-riġlejn;
- 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-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b’adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk).
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni fis-sinus, pnewmonja);
- uġigħ ta’ ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);
- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- 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 (li jinkludu allerġija assoċjata ma’ l-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta’ sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- sintomi ta’ tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta’ isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni fl-għajnejn;
- infjammazzjoni fl-għotjien tal-għajnejn u nefħa fl-għajnejn;
- vertigo (tħoss il-kamrra qed iddur bik);

- sensazzjoni ta’ taħbit tal-qalb b’rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;
- fwawar;
- ematoma (nefħa solida b’demm magħqud);
- sogħla;
- ażżma;
- qtugħ ta’ nifs;
- ħruġ ta’ demm gastro-intestinali;
- dispepsja (indiġestjoni, nefħa, ħruq ta’ stonku);
- mard ta’ reflux aċtuż;
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- ħakk;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- tbenġil;
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba’ tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ tal-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- bidu jew aggravar ta’ psoriażi;
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edema (akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-ġisem li tikkawża li t-tessut affettwat jintefaħ);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta’ ħruġ ta’ demm jew tbenġil;
- fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal.

Mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- 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, inkluż kanċer tas-sistema limfatika (limfoma) u melanoma (tip ta’ kanċer tal-ġilda);
- disturbi fl-immunità li jistgħu jeffetwaw il-pulmun, ġilda u in-nodi tal-limfa (l-aktar komuni bħala kundizzjoni msejħa sarcoidosis);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid;
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta’ smigħ, żanżin;
- sensazzjoni ta’ taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit;
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta’ nifs jew nefħa fl-għekieżi;
- infart mijokardjali;
- borża fil-ħajt ta’ arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta’ vini jew arterji;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta’ nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f’arterja tal-pulmun);
- effuzjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali);
- infjammazzjoni tal-frixa li tista’ tikkawża uġigħ qawwi fiż-żaqq u fid-dahar;
- diffikultà biex tibla’;

- edema fil-wiċċ;
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- marki fuq il-ġilda;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (li tinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku lejn l-għajn, u s-sindromu ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnemnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem;
- il-qalb tieqaf tħabbat;
- fibrożi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini;
- epatite;
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda);
- sindromu Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġigħ ta' ras u raxx);
- edima fil-wiċċ assoċjata ma reazzjonijiet allerġiċi;
- *erythema multiforme* (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda);
- titlef ix-xagħar;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefħa lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stabbilita min informazzjoni li hemm):

- lifoma *hepatosplenic T-cell* (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali);
- karċinoma taċ-ċelloli 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 fil-fwied;
- aggravar ta' kundizzjoni msejjħa dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħjufija fil-muskoli);
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Xi effetti sekondarjili kienu osservati b'adalimumab m'għandhomx sintomi u jistgħu jirriżultaw biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm;

- żieda fil-lipidi fid-demm;
- żieda fl-enżimi tal-fwied.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' plejtlits;
- żieda fl-aċtu uriku fid-demm;
- ammont anormali ta' sodju fid-demm;
- ammont baxx ta' kalċju fid-demm;
- ammont baxx ta' fosfat fid-demm;
- zokkor għoli fid-demm;
- ammont għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demm;
- anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għall-kontrih stess fid-demm;
- potassju tad-demm baxx.

Mhux komuni (jista 'jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)

- żieda fil-kejl tal-bilirubin (test tad-demm tal-fwied).

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta' plejtlits.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek 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 Imraldi

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' 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 għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Imraldi

- Is-sustanza attiva hi adalimumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium citrate, citric acid monohydrate, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sorbitol, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Imraldi u l-kontenut tal-pakkett

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett hija fornuta bħala soluzzjoni ta' 0.8 mL ċara għal opalexxenti u bla kulur għal kannella ċar.

Il-kunjett ta' Imraldi huwa kunjett tal-ħġieġ li fih soluzzjoni ta' adalimumab. Pakkett wieħed fih żewġ kaxex, kull waħda jkun fiha kunjett, siringa sterili vojta, labra, adapter tal-kunjett u żewġ pads tal-alkoħol.

Imraldi jista' jkun disponibbli bħala kunjett, siringa mimlija għal-lest u/jew pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616LR Delft
L-Olanda

Manifattur
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Република България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

L-istruzzjonijiet segwenti jispjegaw kif Imraldi jiġi injettat. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass, pass magħhom. Inti se tiġi mgħallem mit-tabib tat-tifel jew tat-tifla tiegħek jew mill-assistent tiegħu/tagħha dwar it-teknika ta' kif tinjetta lit-tifel jew lit-tifla tiegħek u tal-ammont li għandek tagħti lit-tifel jew lit-tifla tiegħek. Tippruvax tinjetta lit-tifel jew lit-tifla tiegħek qabel ma inti tkun ċert li fhimt kif tipprepara għall-, u tagħti l-injezzjoni. Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek stess jew minn persuna oħra, pereżempju membru tal-familja jew xi ħabib/a.

Nuqqas li tagħmel il-passi li ġejjin kif deskritti, jista' jikkawża kontaminazzjoni li tista' twassal għall-infezzjoni fit-tifel jew tifla tiegħek.

Din l-injezzjoni m'għandhiex tiġi mħallta ma' xi mediċina oħra fl-istess siringa jew kunjett.

Kif tieħu ħsieb il-kunjett tiegħek

Kif għandek taħżen il-kunjett
- Aħżen il-kunjett tiegħek fi friġġ, iżda tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kunjett tiegħek fil-kartuna tiegħu, u 'l bogħod mid-dawl.
- Żomm il-kunjett fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Kif għandek tarmi l-kunjett
- Uża kull kunjett darba biss. Qatt terġa' tuża kunjett u l-komponenti l-oħra.
- Armi l-kunjett użat tiegħek f'kontenitur speċjali, kif qallek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

Kieħu tieħu ħsieb il-post tal-injezzjoni

- Agħżel żona fejn hemm ix-xaħam għall-injezzjoni:
  Żoni fejn hemm ix-xaħam, bħall-istonku tiegħek, huma ġeneralment l-aħjar siti għall-injezzjoni. Żoni bix-xaħam huma aktar faċli biex toqroshom u huma tajbin għal biex iddaħħal il-labra b'mod korrett.
- Uża sit tal-injezzjoni differenti kull darba:
  Meta tagħżel sit tal-injezzjoni, agħżel żona li ma ġietx użata riċentament biex tevita uġigħ u tbenġil.
- Agħfas il-planġer bil-mod:
  Xi drabi, injezzjonijiet mgħaġġla jistgħu jikkawżaw l-uġigħ. Jekk tagħfas il-planġer tas-siringa bil-mod, tista' tagħmel l-injezzjoni tiegħek aktar komda.

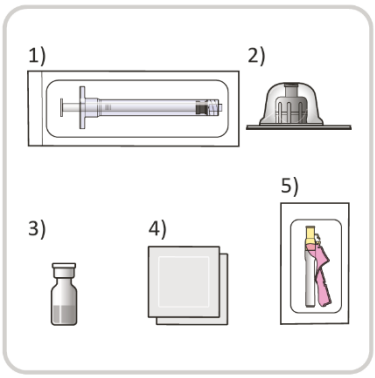
Kif tinjetta bil-kunjett tiegħek

1) Il-preparazzjoni

- Aċċerta ruħek li int taf l-ammont xieraq (volum) għad-doża meħtieġa. Jekk ma tafx l-ammont, **IEQAF HAWN** u ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjoni.
- Ser ikollok bżonn kontenitur speċjali għall-iskart, bħal kontenitur għall-affarijiet bix-xifer jew bil-ponta jew kif avżat mill-infermiera, tabib jew spiżjar tiegħek. Poġġi l-kontenitur fuq il-wiċċ ta' fejn qed taħdem.
- Aħsel idejk sewwa
- Oħroġ kaxxa li fiha, siringa waħda, adattatur tal-kunjett wieħed, kunjett wieħed, żewġ pads bl-alkoħol u labra waħda mill-kartuna. Jekk il-pakkett fih it-tieni kaxxa li ser tintuża għal injezzjoni li jkollok bżonn aktar fil-futur, erġa' poġġi il-pakkett ġol-friġġ immedjatament.

- Iċċekkja d-data tal-iskadenza fuq il-pakkett. **TUŻA** l-ebda oġġett wara d-data murija fuq il-kaxxa.
- Ipprepara dawn l-oġġetti li ġejjin fuq wiċċ nadif. Għalissa **TOĦROĠHOMX** mil-pakketti individwali tagħhom.

o 1) Siringa waħda ta' 1 mL
o 2) Adattur tal-kunjett
o 3) Kunjett wieħed ta' Imraldi għall-injezzjoni għal użu pedjatriku
o 4) Żewġ tajjariet bl-alkoħol
o 5) Labra waħda

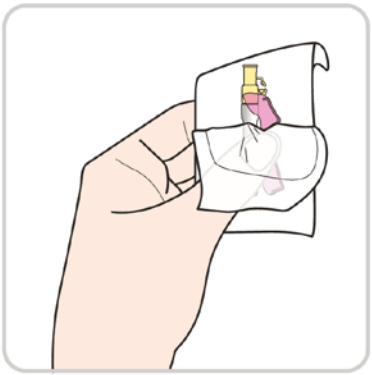


- Imraldi huwa likwidu ċar għal opalexxenti u bla kulur għal kannella ċar. **TUŻAX** dan il-likwidu jekk ikun imċajpar għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar jew jekk ikun hemm fih xi biċċiet irqaq jew partiċelli.

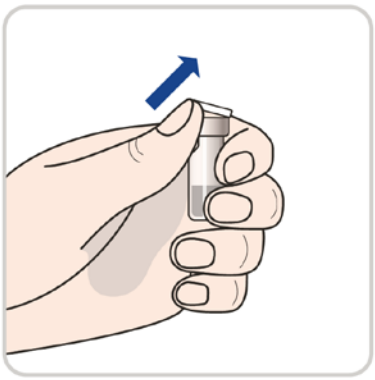
2) Biex tipprepara id-doża ta' Imraldi għall-injezzjoni

Immaniġjar ġenerali tal-prodott: **TARMIX** l-oġġetti użati sakemm l-injezzjoni tkun kompluta.

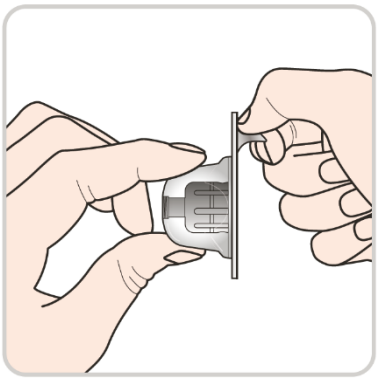
- Ipprepara l-labra billi tiftaħ ftit il-pakkett mit-tarf l-aktar qrib tal-parti safra mqabbda mas-siringa. Iftaħ il-pakkett sakemm tikxef il-parti safra mqabbda mas-siringa.
  Poġġi l-pakkett bin-naħa trasparenti wiċċa 'il fuq.



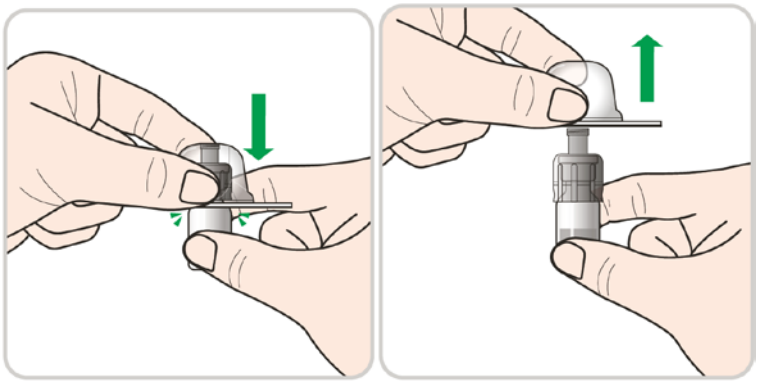
- Faqqa' l-għatu abjad tal-plastik minn mal-kunjett sabiex tara il-wiċċ tat-tapp tal-kunjett.



- Uża waħda mil-kuxxinetti bl-akoħol biex timsaħ it-tapp tal-kunjett. TMISSX it-tapp tal-kunjett wara li tkun imsaħtu bil-kuxxinetti bl-akoħol.
- Iftaħ il-pakkett tal-adattatur tal-kunjett minn naħa ta' fuq imma toħroġx l-adattatur tal-kunjett.



- Żomm il-kunjett bit-tapp wiċċu 'l fuq.
- Bl-adattatur tal-kunjett li għadu fil-pakkett trasparenti, waħħal dan mat-tapp tal-kunjett billi tagħfas 'l isfel sakemm l-adattutur tal-kunjett ifaqqa' f'postu.
- Meta' tkun ċert li l-adattatur huwa mwaħħal mal-kunjett, neħħi l-pakkett minn mal-adattatur tal-kunjett.
- Bil-mod poġġi il-kunjett mwaħħal mal-adattatur fuq il-wiċċ nadif ta' fejn qed taħdem. Oqgħod attent li ma twaqqgħux għal isfel. **TMISSX** l-adattatur tal-kunjett.

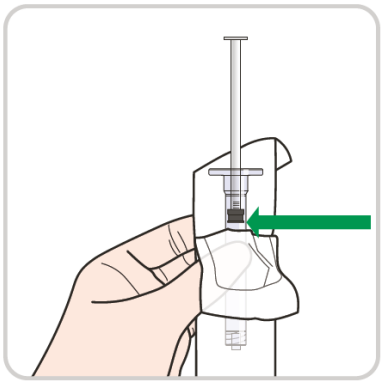


- Ipprepara s-siringa billi tiftaħ ftit il-pakkett mit-tarf l-aktar qrib tal-istikka bajda tal-planġer.
- Iftaħ il-pakkett trasparenti sakemm tikxef l-istikka bajda tal-plunġer, imma toħroġx is-siringa mill-pakkett.
- Żomm il-pakkett tas-siringa u **BIL-MOD** iġbed l-istikka bajda tal-planġer 'il barra 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). Tiġbed **QATT** aktar mil-marka ta' 0.9 mL irrispettivament mid-doża preskritta.

- Inti ser tissettja il-volum tad-doża preskritta aktar ‘il quddiem.
- **TIĠBIDX** l-istikka bajda tal-planġer kompletament ’il barra mis-siringa.

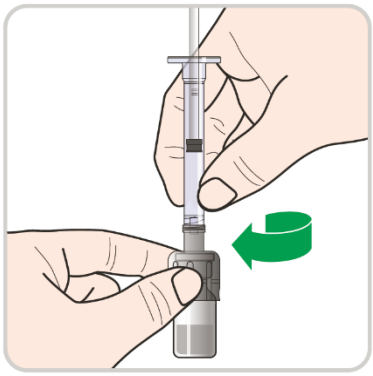
NOTA:

Jekk l-istikka bajda tal-planġer tinġibed kompletament ’il barra mis-siringa, armi s-siringa u ikkuntattja lil min tak Imraldi biex ibiddililek. **TIPPRUVAX** terġa’ ddaħħal l-istikka bajda tal-planġer.

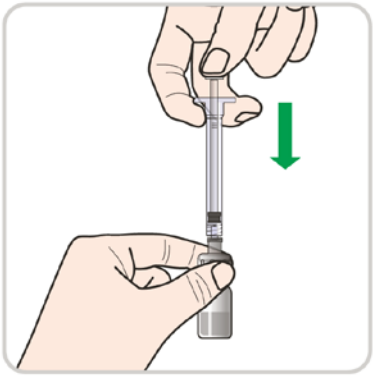


Doża + 0.1 mL

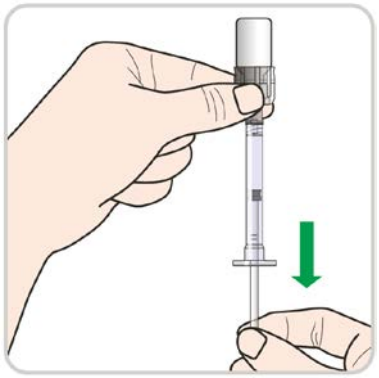
- **TUŻAX** l-istikka bajda tal-planġer biex tneħħi is-siringa minn ġol-pakkett. Żomm is-siringa mil-parti fejn hemm il-marki tal-kejl u iġbed is-siringa minn ġol-pakkett tagħha. **TPOĠĠIX** is-siringa l-isfel fl-ebda ħin.
- Sakemm qed iżżomm sod l-adattatur tal-kunjett, daħħal il-ponta tas-siringa fl-adattatur tal-kunjett. Dawwar is-siringa lejn il-lemin b’id waħda sakemm tkun soda. **TISSIKAHX** ħafna.



- Sakemm qed iżżomm il-kunjett, għafas l-istikka bajda tal-planġer s’isfel. Dan il-punt huwa mportanti sabiex ikollok id-doża t-tajba. Żomm l-istikka bajda tal-planġer ġewwa u dawwar il-kunjett u s-siringa ta’ taħt fuq.



- Iġbed il-planġer **BIL-MOD** ’il barra sa 0.1 mL aktar mid-doża preskritta. Din hija mportanti sabiex ikollok id-doża t-tajba. Inti ser tissettja l-volum tad-doża preskritta f’punt 4 (Preparazzjoni tad-Doża). Jekk id-doża preskritta hija 0.5 mL, iġbed l-istikka bajda tal-planġer ‘il barra sa 0.6 mL. Int se tara il-likwidu mediċinali jmur minn ġol-kunjett għal ġos-siringa.



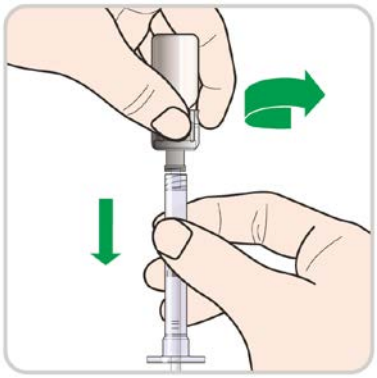
- Daħħal l-istikka bajda tal-planġer s’isfel biex tiġbed il-likwidu mediċinali lura ġol-kunjett. Erġa iġbed il-planġer **BIL-MOD** ’il barra sa 0.1 mL aktar mid-doża preskritta. Din hija mportanti sabiex ikollok id-doża t-tajba u biex tevita li jkollok bżieżaq tal-arja jew partijiet vojta mimlija bl-arja fil-likwidu mediċinali. Inti ser tissettja il-volum tad-doża preskritta f’punt 4 (Preparazzjoni tad-Doża).

- Jekk tara li baqa’ bżieżaq tal-arja jew partijiet vojta mimlija bl-arja fil-likwidu mediċinali, tista’ tirrepeti il-proċess sa 3 darbiet. **TĦAWWADX** is-siringa.

NOTA:

Jekk l-istikka bajda tal-planġer tinġibed kompletament ’il barra mis-siringa, armi s-siringa u ikkuntattja lil min tak Imraldi biex ibiddililek. **TIPPRUVAX** terġa’ ddaħħal l-istikka bajda tal-planġer.

- Sakemm qed iżżomm is-siringa wieqfa mil-parti ta’ fejn hemm il-marki tal-kejl, neħħi l-adattatur bil-kunjett billi ddawwar l-adattatur ’il barra bl-id l-oħra. Kun ċert li tneħħi l-adattatur tal-kunjett minn mas-siringa. **TMISSX** il-ponta tas-siringa.

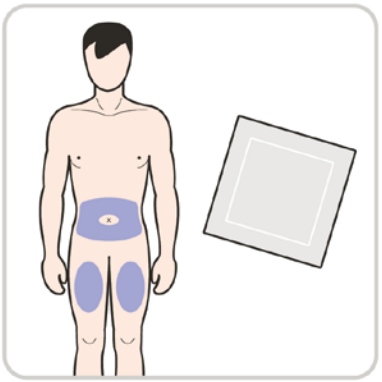


- Jekk tista' tara bużżieqa tal-arja kbira jew parti vojta mimlija bl-arja fejn il-ponta tas-siringa, daħħal l-istikka bajda tal-planġer **BIL-MOD** ġos-siringa sakemm il-fluwidu jibda jidħol ġol-ponta tas-siringa. **IDAĦĦALX** l-istikka bajda tal-planġer sabiex taqbeż il-marka tal-kejl tad-doża.
- Pereżempju, jekk id-doża preskritta hija 0.5 mL, **IDAĦĦALX** l-istikka bajda tal-planġer sabiex taqbeż il-marka tal-kejl ta' 0.5 mL.
- Iċċekkja sabiex tara li l-fluwidu li baqa' ġos-siringa huwa mill-inqas il-volum tad-doża preskritta. Jekk il-volum li baqa' huwa anqas mid-doża preskritta, **TUŻAX** is-siringa u kkuntattja il-professjonist tas-saħħa tiegħek.
- B'idejk vojta, iġbor il-pakkett li fih il-labra bil-parti safra mqabbda mas-siringa tħares l'isfel.
- Waqt li żżomm is-siringa 'il fuq, daħħal il-ponta tas-siringa ġol-parti safra mqabbda mas-siringa u dawwar is-siringa kif indikat bil-vleġġa ġol-istampa sakemm tkun soda. Issa l-labra hija mqabbda mas-siringa.

- Iġbed il-pakkett tal-labra 'il barra, imma **TNEĦĦIX** il-kappa trasparenti tal-labra.
- Poġġi is-siringa fuq il-wiċċ nadif ta' fejn qed taħdem. Kompli bis-sit tal-injezzjoni u il-preparazzjoni tad-doża immedjatament.

3) Biex tagħżel u tipprepara s-sit tal-injezzjoni

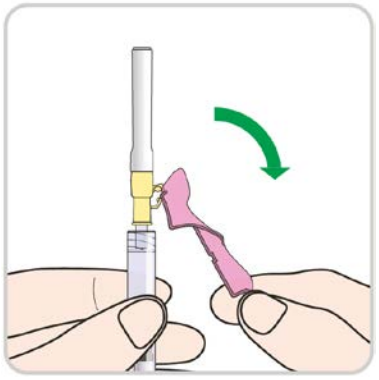
- Agħżel sit fuq il-koxxa jew l-addome tiegħek (minbarra ż-żona madwar iż-żokra). **TUŻAX** l-istess sit fejn kienet mogħtija l-aħħar injezzjoni.
- Is-sit tal-injezzjoni ġdida għandha tingħata f'post li jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mill-post fejn tkun ingħatat l-aħħar injezzjoni.



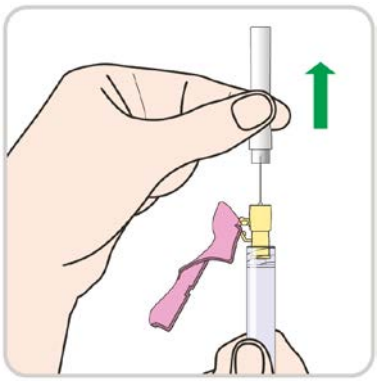
- **TINJETTAX** f'post fejn il-ġilda hija misluħa, imbenġla, biċ-ċikatriċi, bil-qoxra jew għandha dbabar ħomor Dan jista' jfisser li hemm infezzjoni u għalhekk għandek tikkuntattja t-tabib tiegħek.
- Biex tnaqqas iċ-ċans ta' infezzjoni, imsaħ il-post fejn ser tingħata l-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkoħol l-ieħor. **TMISSX** din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

4) Preparazzjoni tad-Doża

- Aqbad is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq.
- Bl-id l-oħra niżżel l-kappa roża tal-labra 'l isfel lejn is-siringa.



- Neħħi l-kappa trasparenti tal-labra billi tiġbed dritt 'l fuq bl-id tiegħek l-oħra.

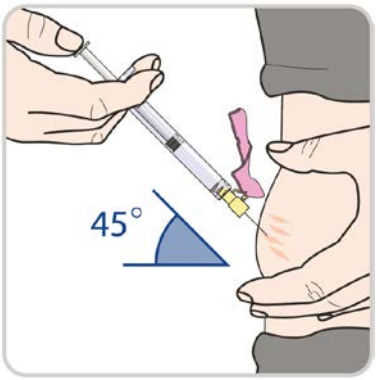


- Il-labra hija nadifa.
- **TMISSX** il-labra.
- **TPOĠĠIX** is-siringa l-isfel fl-ebda ħin wara li tkun neħħejt il-kappa trasparenti tal-labra.
- **TIPPRUVAX** terġa' ddaħħal il-kappa trasparenti ġol-labra.
- Żomm is-siringa mal-livell t'għajnejk bil-labra tipponta 'l fuq biex tara l-ammont b'mod ċar. Oqgħod attent li ma ttajarx il-likwidu mediċinali ġo għajnejk.

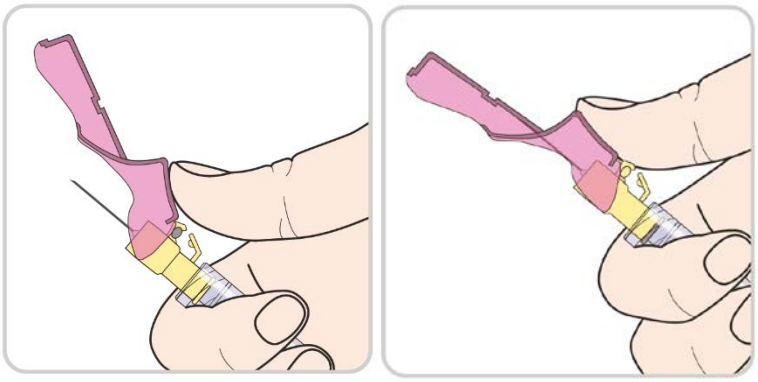
- Erġa’ ċċekja l-ammont tal-mediċina preskritta.
- Daħħal l-istikka bajda tal-planġer ġentilment ġos-siringa sakemm is-siringa ikun fiha l-ammont ta’ likwidu preskritta. Likwidu żejjed jista’ joħroġ minn ġol-labra waqt li qed iddaħħal l-istikka bajda tal-planġer. **TIMSAĦX** il-labra jew is-siringa.

5) Kif Tinjetta Imraldi

- B’id waħda vojta, aqbad bil-mod il-partijiet tal-ġilda li ġew imnaddfa u żommhom sod
- Bl-id l-oħra, żomm is-siringa mgħawwġa f’angolu ta’ 45° mal-ġilda.
- B’moviment wieħed qasir u mgħaġġel, imbotta l-labra kollha fil-ġilda
- Itlaq il-ġilda minn ġo jdejk.
- Imbotta l-istikka bajda tal-planġer biex tinjetta il-likwidu mediċinali sakemm is-siringa tkun vojta.
- Meta is-siringa tiżvojta, neħħi l-labra minn ġol-ġilda, u oqgħod attent li tiġbidha ‘il barra fl-istess angolu ta’ kif daħħaltha.



- Ġentilment għolli l-kappa roża tal-labra fuq il-labra u faqqa’ fil-post, u qiegħed is-siringa flimkien mal-labra fuq il-wiċċ ta’ fejn qed taħdem. **TPOĠĠIX** il-kappa trasparenti tal-labra fuq il-labra.



- Bl-użu ta’ biċċa garża, agħfas il-post tal-injezzjoni għal 10 sekondi. Jista’ joħroġlok ftit demm. **TOGĦROKX** il-post tal-injezzjoni. Jekk trid uża stikka.

6) Biex tarmi l-affarijiet li użajt

- Ser ikollok bżonn kontenitur speċjali għall-iskart, bħal kontenitur għall-affarijiet bix-xifer jew bil-ponta jew kif avżat mill-infermiera, tabib jew spiżjar tiegħek.
- Poġġi is-siringa bil-labra, il-kunjett u l-adattatur tal-kunjett ġo kontenitur għall-affarijiet bix-xifer jew bil-ponta. **TPOĠĠIX** dawn l-oġġetti ġol-borża tal-iskart tad-dar.
- **M’GĦANDEK QATT** terġa’ tuża s-siringa, il-labra, il-kunjett u l-adattatur tal-kunjett.

- Żomm dan il-kontenitur speċjali fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal il-ħin kollu.
- Armi l-oġġetti l-oħra kollha li użajt fil-borża tal-iskart tad-dar.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imraldi 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 Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Imraldi u waqt il-kura b'Imraldi. Żomm il-Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent fuqek matul il-kura tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Imraldi tiegħek (jew tat-tifel/tifla 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 Imraldi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi
3. Kif għandek tuża Imraldi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Imraldi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

1. X'inhu Imraldi u għalxiex jintuża

Imraldi fih is-sustanza attiva adalimumab li huwa mediċina li taħdem fuq is-sistema immuni (tad-difiża) tal-ġisem tiegħek.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta':
- artrite rewmatika,
- artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ,
- artrite relatata mal-entesite,
- infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis),
- axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis,
- artrite psorijatika,
- psorijasi,
- hidradenitis suppurtiva,
- tal-marda Crohn (Crohn's Disease),
- kolite ulċerattiva u
- uveite mhux infettiva.

Is-sustanza attiva f'Imraldi, adalimumab, hija anti-korp monoklonali. L-anti-korpi monoklonali huma proteini jeħlu ma' mira speċifika.

Il-mira ta' adalimumab hu fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju elenkati hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Imraldi jnaqqas il-proċess tal-infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite rewmatika

L-artrite rewmatika hi marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti tbati minn artrite rewmatika attiva li hi minn moderata

Imraldi jintuża biex jittratta artrite rewmatika fl-adulti. sa severa, tista' għall-ewwel tingħata medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi għall-kura tal-artrite rewmatika.

Imraldi jista' ukoll jintuża għall-kura tal-artrite rewmatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma tkun ingħatat kura b'methotrexate qabel.

Imraldi jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Ġeneralment, Imraldi jintuża ma' methotrexate. Jekk it-tabib tiegħek jara li methotrexate m'huwiex adattat, Imraldi jista' jingħata waħdu.

Artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite

L-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li normalment jidhru l-ewwel fit-tfulija.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ fit-tfal ta' bejn 2 u 17 il-sena u artrite relatata mal-entesite fit-tfal u adoloxxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. Pazjent i jistgħu għall-ewwel jingħataw medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti jingħataw Imraldi għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis,huma mard infjammatorju tal-ispina.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis fl-adulti. Jekk inti għandek ankylosing spondylitis jew axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis, għall-ewwel tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Artrite Psorjatika

L-artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi assoċjata mal-psorijasi.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' artrite psorjatika fl-adulti Imraldi jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorjasi fl-adulti u fit-tfal

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġegħlhom jitfarrku, jeħxinu u jintrefgħu minn mal-bażi tad-difer li tista' tikkawża wġigħ. Huwa maħsub li Psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immun,i tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' psorijasi tal-plakka moderata sa severa fl-adulti. Imraldi jintuża wkoll biex jittrata psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u adoloxxenti li jiżnu 30 kg jew aktar li għalihom terapija topika u fototerapiji jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejħa akne inversa) hija marda fit-tul u spiss bl-uġigħ infjammatorja fil-ġilda. Is-sintomi jistgħu jinkludu noduli sensittivi (għoqod) u axxessi (imsiemer) li jistgħu jkunu jnixxu l-materja.

Taffettwa b'mod aktar komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt il-sider, taħt id-dirgħajn, in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, il-groin u l-warrani. Jista' jkun hemm ukoll ċikatriċi fiż-żoni affettwati.

Imraldi jintuża biex jittratta hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena. Imraldi jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li jkollok, u l-uġigħ li ta' spiss hu assoċjat mal-marda. Tistal-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Imraldi.

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fl-adulti u fit-tfal

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal-musrana.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fl-adulti u fi tfal li għandhom bejn 6 sa 17-il sena. Jekk inti tbati mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), inti tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* tiegħek.

Kolite ulċerattiva fl-adulti u t-tfal

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fl-adulti u fit-tfal li għandhom minn 6 sa 17-il sena. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, inti tista' tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-kolite ulċerattiva tiegħek.

Uveite mhux infettiva fl-adulti u tfal

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajn.

Imraldi jintuża biex jitratta
- Adulti b'uveite mhux infettiva bl-infjammazzjoni li jaffettwaw wara l-għajn
- 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-għajnejn, (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Imraldi jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi

Tużax Imraldi
- Jekk int allerġiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandhek infezzjoni severa, inkluż tuberkulosi (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 l-ispiżjar tiegħek qabel tuża Imraldi.

Reazzjoni allerġika

- Jekk għandek **reazzjonijiet allerġiċi** b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Imraldi, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjoni
- Jekk għandek infezzjoni, inkluż **infezzjoni** fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-riġel) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Imraldi. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Imraldi, jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista jiżdied jekk ikollok tnaqqis fil-funzjoni tal-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkulosi, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji, infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet mhux tas-soltu assoċjati ma' sistema immuni mdgħajfa) u sepsis oħra (avvelenament tad-demm). F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu ipoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew ikollok problemi tas-snien. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Imraldi għal ftit żmien.

Tuberkuloži

- Peress illi ġew irrappurtati każi ta' **tuberkulosi** f'pazjenti kkurati b'Imraldi, qabel tibda Imraldi, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet għall-iċċekkjar (eżempju *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 għall-Pazjent. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkulosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkulosi. It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk inti kellek trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkulosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (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 għext jew ivvjaġġajt f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal *histoplasmosis, coccidioidomycosis* jew *blastomycosis* huma endemiċi.
- Għid lit-tabib tiegħek f'każ illi inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbduk minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus tal-**epatite B (HBV),** jekk għandek infezzjoni HBV attiv jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdek l-HBV, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. Imraldi jista' jattiva mill-ġdid l-infezzjoni tal-HBV f'pazjenti li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tieħu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-infezzjoni 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 Imraldi. Int u it-tabib tiegħek għandkom toqgħodu attenti b' mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi kkurat b'Imraldi. 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 fis-snien

- Jekk inti se tagħmel xi **operazzjoni jew** se tgħamel xi **intervent tas-snien**, għid lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tieħu Imraldi. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Imraldi għal ftit żmien.

Mard demyelinating

- Jekk inti tbati minn jew jiżviluppalek **mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri** (marda li tolqot lis-saff tal-insulazzjoni madwar in-nervaturi, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Imraldi. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħjufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċerti **tilqim** li jkun fih forom imdgħajfa iżda ħajjin ta' batterji u viruses li jikkawżaw il-marda, u dan it-tilqim m'għandux jingħata waqt il-kura b'Imraldi. Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu xi tilqim. Hu rrakomandat li t-tfal, li jkunu ngħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew ilkura b'Imraldi. Jekk tirċievi Imraldi waqt li tkun tqila, it-tarbija tiegħek jistgħa ikollha risku akbar għal-infezzjoni ta' dan it-tip sa xi ħames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Imraldi waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tieħu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-Qalb

- Jekk tbati minn **insuffiċjenza moderata tal-qalb** u qiegħed tingħata l-kura b'Imraldi, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. 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. It-tabib tiegħek għandu jiddeciedi jekk għandekx tieħu Imraldi.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew meta tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem 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 jekk **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** fi tfal u adulti li jieħdu Imraldi jew mediċini TNFα oħra li jimblukkaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom ***lymphoma,*** (kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffetwa id-demm u l-mudullun). Jekk tieħu Imraldi jista jikber r-riskju li jaqbdek *lymphoma,* lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' lymphoma aħrax, tfaċċja f' pazjenti li kienu qed jieħdu Imraldi. 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 u Imraldi.
- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu Imraldi, ġew osservati każi ta' **kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma**. Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, joħorġulek żoni ġodda ta' ħsara fil-ġilda jekk jekk xi marki jew żoni ta' ħsara li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' **kanċer oħra, minbarra limfoma**, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk inti tbati minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalik.

Sindromu li jixbah lil dak tal lupus

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'Imraldi tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, dwejjaq, uġigħ fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tagħtix Imraldi lill-tfal li għandhom artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u li jkunu taħt is-sentejn.
- Tużax il-siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg jekk dożi oħra li ma jkunux ta' 40 mg ikunu rakkomandat.

Mediċini oħra u Imraldi

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qed jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċini oħra.

Imraldi jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' aġenti anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs).

M'għandekx tieħu Imraldi ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept minħabba riskju akbar ta' infezzjoni serja. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

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 injezzjoni ta' Imraldi.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Imraldi 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 adalimubab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Imraldi jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk inti tirċievi Imraldi waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek 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' Imraldi 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

Imraldi 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 (mejt) u disturbi fil-vista wara li tingħata Imraldi.

Imraldi fih 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'.

3. Kif għandek tuża Imraldi

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk għandek xi mistoqsijiet.

Adulti b'artrite rewmatika, artrite psorjatika, spondilite bl-ankilożi jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite bl-ankilożi

Is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi huma disponibbli biss f'doża ta' 40 mg. Għalhekk, is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi ma jistgħux jingħataw lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas mid-doża sħiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw preżentazzjonijiet oħrajn li joffru dik l-għażla.

Imraldi jiġi injettat taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda). Id-doża li s-soltu tingħata għall-adulti b'artrite rewmatika, spondilite bl-ankilożi, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite bl-ankilożi u għal artrite psorjatika hija 40 mg adalimumab bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'każ ta' artrite rewmatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Imraldi. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate m'huwiex adattat, Imraldi jista' jingħata waħdu.

Jekk inti tbati minn artrite rewmatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mal-kura b'Imraldi, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu minn 10 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ u adulti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite relatata mal-entesite

Tfal u żgħażagħ minn sitt snin 'il fuq li jiżnu minn 15 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti minn sitt snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata 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 minn doża ta' 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, u li tinbeda wara li tgħaddi ġimgħa mid-doża inizjali. Għandek tibqa' tinjetta Imraldi għażżmien li jkun qallek it-tabib tiegħek. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adoloxxenti bi psorjasi tal-plakka

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa inqas 30 kg

Id-doża rrakkomandata ta' Imraldi hija doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża rrakkomandata ta' Imraldi hija doża inizjali ta' 40 mg, segwita b' 40 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti b'idradenite suppurativa

Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata għal idradenite 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 ġimagħatejn oħra, ikompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek. Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti (minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar)

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi 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 id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Adulti bil-marda ta' Crohn *(Crohn's disease)*

Id-doża li tingħata s-soltu għall-marda ta' Crohn (*Crohn's disease*) huwa ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbew ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' effett aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża ta' 160 mg fil-bidu (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kull ġurnata għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara, u wara dan 40 mg darba kull ġimagħa iva u ġimgħa le . Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżidlek id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease)

Tfal u żagħżagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg

Ir-reġim tad-doża li s-soltu jingħata huwa 40 mg fil-bidu segwit minn 20 mg ġimgħatejn 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, d-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 u żgħażagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar

Ir-reġim tad-doża tas-soltu huwa 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħatejn 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 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 dan, d-doża tas-soltu hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel jew tat-tifla tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti b'kolite ulċerattiva

Id-doża ta' Imraldi li s-soltu tingħata lil pazjenti adulti li għandhom kolite ulċerattiva hija ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) f'Ġimgħa 0 u 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) f'Ġimgħa 2 u wara dan 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżidlek id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew għal 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' Imraldi 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' Imraldi 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

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 tkompli tinjetta Imraldi sakemm it-tabib tiegħek qallek.

Fil-uveite mhux infettiva, kortikosterojdi jew mediċini oħrajn li jinfluwenzaw is-sistema immunitarja jistgħu jitkomplew waqt li jużaw Imraldi. Imraldi jista' jingħata wkoll waħdu.

Tfal u żgħażagħ li għandhom uveite kronika mhux infettiva minn età ta' sentejn

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi normalment 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 normali.

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi normalment hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'methotrexate.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża normali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Imraldi jiġi mogħti b'injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda). Għal istruzzjonijiet dwar l-użu, irreferi għal sezzjoni 7.

Jekk tuża Imraldi aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Imraldi aktar frekwentament, inti għandek iċċempel lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek u tispjegalhom li ħadt aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Imraldi

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Imraldi, injetta d-doża ta' Imraldi li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad ħu d-doża ta' wara fil-ħin li inti suppost teħodha fil-ġurnata normalment skedata, daqs li kieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Imraldi

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Imraldi għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li twaqqaf it-trattament.

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. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistgħu ifeġġu sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni b' Imraldi.

Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allerġika;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- diffikultà biex tieħu n-nifs, biex tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn.

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- sinjali ta' infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt għamil tal-awrina;
- tħossok dgħajjef jew għajjien;
- sogħla;
- tnemnim;
- tirżiħ;
- tara doppju;

- dgħufija fl-idejn jew fir-riġlejn;
- 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-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b'adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk).
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni fis-sinus, pnewmonja);
- uġigħ ta' ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);
- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- 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 (li jinkludu allerġija assoċjata ma' l-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- sintomi ta' tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni fl-għajnejn;
- infjammazzjoni fl-għotjien tal-għajnejn u nefħa fl-għajnejn;
- vertigo (tħoss il-kamrra qed iddur bik);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;
- fwawar;
- ematoma (nefħa solida b'demm magħqud);
- sogħla;
- ażżma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- dispepsja (indiġestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku);

- mard ta’ reflux aċtuż;
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- ħakk;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- tbenġil;
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba’ tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ tal-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- bidu jew aggravar ta’ psoriażi;
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edema (akkumulazzjoni ta’ fluwidu fil-ġisem li tikkawża li t-tessut affettwat jintefaħ);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta’ ħruġ ta’ demm jew tbenġil;
- fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal.

Mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- 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, inkluż kanċer tas-sistema limfatika (limfoma) u melanoma (tip ta’ kanċer tal-ġilda);
- disturbi fl-immunità li jistgħu jeffetwaw il-pulmun, ġilda u in-nodi tal-limfa (l-aktar komuni bħala kundizzjoni msejħa sarcoidosis);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid;
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta’ smigħ, żanżin;
- sensazzjoni ta’ taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit;
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta’ nifs jew nefħa fl-għekieżi;
- infart mijokardjali;
- borża fil-ħajt ta’ arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta’ vini jew arterji;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta’ nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f’arterja tal-pulmun);
- effuzjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali);
- infjammazzjoni tal-frixa li tista’ tikkawża uġigħ qawwi fiż-żaqq u fid-dahar;
- diffikultà biex tibla’;
- edema fil-wiċċ;
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta’ xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta’ għaraq bil-lejl;
- marki fuq il-ġilda;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (li tinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta’ sistemi ta’ organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;

- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku lejn l-għajn, u s-sindromu ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnemnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem;
- il-qalb tieqaf tħabbat;
- fibrożi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini;
- epatite;
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda);
- sindromu Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġigħ ta' ras u raxx);
- edima fil-wiċċ assoċjata ma reazzjonijiet allerġiċi;
- *erythema multiforme* (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda);
- titlef ix-xagħar;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefħa lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stabbilita min informazzjoni li hemm):

- lifoma *hepatosplenic T-cell* (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali);
- karċinoma taċ-ċelloli 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 fil-fwied;
- aggravar ta' kundizzjoni msejjħa dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħjufija fil-muskoli);
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Xi effetti sekondarjili kienu osservati b'adalimumab m'għandhomx sintomi u jistgħu jirriżultaw biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm;
- żieda fil-lipidi fid-demm;
- żieda fl-enżimi tal-fwied.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' plejtlits;
- żieda fl-aċtu uriku fid-demm;
- ammont anormali ta' sodju fid-demm;

- ammont baxx ta’ kalċju fid-demm;
- ammont baxx ta’ fosfat fid-demm;
- zokkor għoli fid-demm;
- ammont għoli ta’ lactate dehydrogenase fid-demm;
- anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għall-kontrih stess fid-demm;
- potassju tad-demm baxx.

Mhux komuni (jista 'jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)

- żieda fil-kejl tal-bilirubin (test tad-demm tal-fwied).

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- numru baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta’ plejtlits.

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 Imraldi

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna wara EXP. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum tax-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Ħażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (e. ż. meta tkun qed tivvjaġġa), siringa waħda mimlija għal-lest b’Imraldi tista’ tkun maħżuna f’temperatura normali (sa 25 °C) għal-perjodu massimu ta’ 31 ġurnata– kun ċert li tipproteġiha mid-dawl. Meta toħroġha mill-friġġ u taħżinha f’ temperatura normali, is-siringa trid tkun użata fi żmien 31 ġurnata jew inkella tkun imwarrba, 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 għandek twarrabha.

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 għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X’fih Imraldi

- Is-sustanza attiva hi adalimumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, succinic acid, sodium succinate dibasic, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, mannitol, polysorbate 20, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Imraldi u l-kontenut tal-pakkett

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni ċara għal opalexxenti u bla kulur għal kannella ċar ta' 0.4 mL.

Imraldi hu disponibbli f'pakketti li fihom 1, 2, 4 jew 6 siringa(i) mimlija għal-lest (ħġieġ ta' tip I) b'labra ta' azzar li ma jsaddadx, protezzjoni riġida tal-labra, planġer tal-lastku, lasta tal-planġer, *safe-shield body*, *finger flange* għall-użu mill-pazjent u 2, 2, 4 jew 6 pads tal-alkoħol huma magħluqin f'pakketti rispettivament.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Manifattur
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

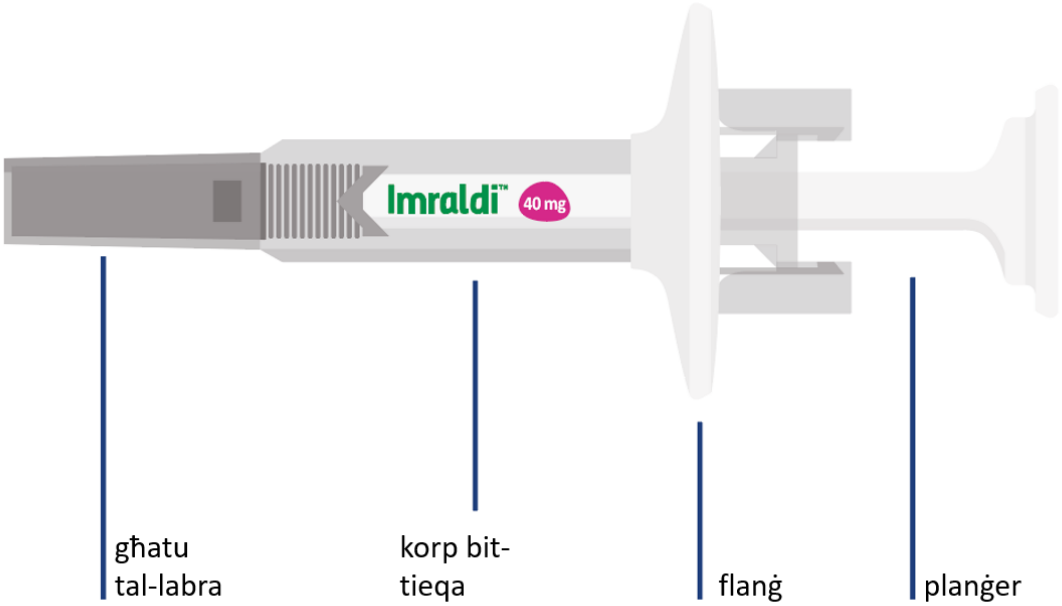
Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Segwi din il-gwida bl-istruzzjonijiet b'attenzjoni, u b'hekk għandek tiżviluppa rutina kif tinjetta b'kunfidenza.

- Qabel ma tinjetta, itlob lit-tabib jew lill-infermier tiegħek biex juruk kif tuża s-siringa mimlija għal-lest tiegħek. It-tabib jew l-infermier tiegħek għandhom jiżguraw li inti tkun kapaċi tuża s-siringa tiegħek b'mod korrett.

Is-siringa ta' doża waħda mimlija għal-lest tiegħek



Wara li inti timbotta planġer 'l isfel kemm tista', il-labra se tinġibed lura biex tgħin ħalli tipprevjeni feriti minn tingiż tal-labra.

Kif tieħu ħsieb is-siringa mimlija għal-lest tiegħek

Ħażna tas-siringa

- Aħżen is-siringa tiegħek fil-friġġ, iżda tiffriżahiex.
- Żomm is-siringa tiegħek fil-kartuna tagħha, u 'l bogħod mid-dawl.
- Żomm is-siringa fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Kif tarmi s-siringa

- Uża kull siringa darba biss. Qatt m'għandek terġa' tuża siringa.
- Armi s-siringa użata tiegħek f'kontenitur speċjali skont kif jgħidulek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

Twissijiet

- Jekk tkun waqqajt is-siringa bl-għatu FUQHA, tista' tuża s-siringa.
- Jekk tkun waqqajt is-siringa bl-għatu MHUX FUQHA, tużahiex. Il-labra tista' tkun maħmuġa jew ikollha l-ħsara.
- Tużax siringa bil-ħsara.

Kif tieħu ħsieb is-sit tal-injezzjoni

- Agħżel żona b'ħafna xaħam għall-injezzjoni:
  Żoni bix-xaħam, bħall-istonku, ġeneralment huma l-aħjar siti għall-injezzjoni. Żoni bix-xaħam huma aktar faċli biex toqroshom u huma tajbin biex iddaħħal il-labra b'mod korrett.
- Uża is-sit tal-injezzjoni differenti kull darba:
  Meta tagħżel sit tal-injezzjoni, agħżel żona li ma tkunx intużat dan l-aħħar, sabiex tevita wġigħ u tbenġil.
- Agħfas il-planġer bil-mod.Xi kultant, injezzjonijiet bl-għaġġla jistgħu jweġġgħuk. Jekk tagħfas il-planġer tas-siringa bil-mod, dan jista' jagħmel l-injezzjoni tiegħek aktar komda.

Kif tinjetta bis-siringa mimlija għal-lest

1. Iġbor il-provvisti

Poġġi s-siringa mimlija għal-lest u pads tal-alkoħol fuq wiċċ nadif u xott.

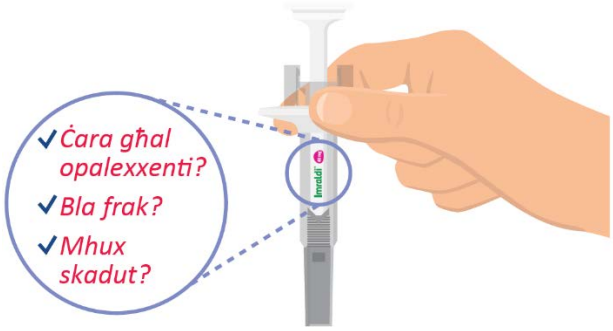
- Tinsiex taħsel idejk!
- Tneħħix l-għatu għalissa!

2. Stenna 15-30 minuta

Stenna 15-30 minuta biex is-siringa mimlija għal-lest tiegħek tilħaq it-temperatura tal-kamra; dan jgħin biex inaqqas l-uġigħ tiegħek waqt l-injezzjoni.

- Tneħħix l-għatu għalissa!

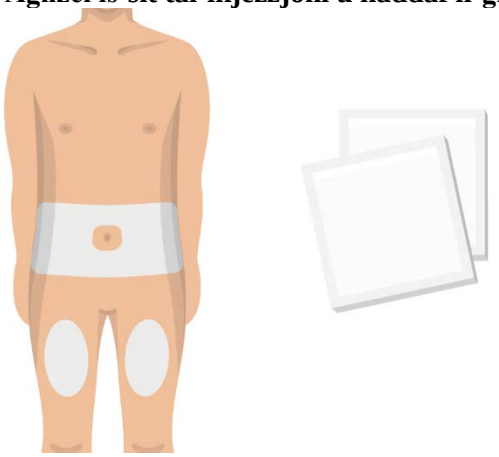
3. Eżamina l-mediċina u d-data ta’ skadenza



Dejjem aċċerta ruħek li l-mediċina tiegħek tkun ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar, bla frak, u li ma tkunx skadiet. Jekk il-mediċina tiegħek ma tkunx ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar, bla frak, jew skaduta, tużahiex.
Tista’ tara bużżieqa waħda jew aktar, tinkwetax, din mhix problema. M’hemm l-ebda raġuni biex tneħħiha.

- Tneħħix l-għatu għalissa!

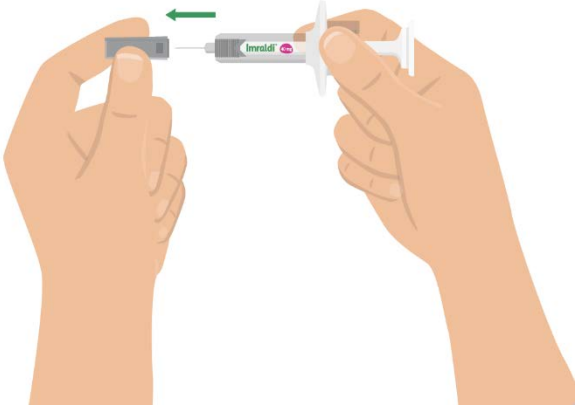
4. Agħżel is-sit tal-injezzjoni u naddaf il-ġilda



Agħżel sit tal-injezzjoni fuq il-ġisem tiegħek. Iż-żaqq (ħlief iż-żona madwar iż-żokra) jew il-koxox tiegħek huma l-aħjar.
Naddaf is-sit tal-injezzjoni b’pad tal-alkoħol. Tmissx dik iż-żona mill-ġdid qabel ma tagħti l-injezzjoni.

- Evita ġilda li tkun bl-uġigħ, imbenġla, biċ-ċikatriċi, bil-qxur, jew ikollja rqajja’ ħomor.

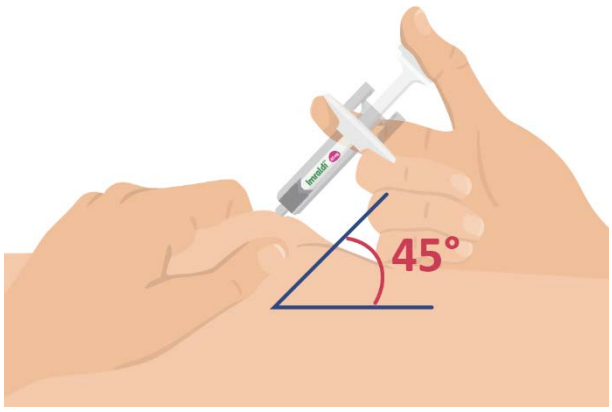
5. Neħħi l-għatu tal-labra



B’attenzjoni, neħħi l-għatu tal-labra.
Hu normali li tara ftit qtar tal-likwidu joħroġ mil-labra.

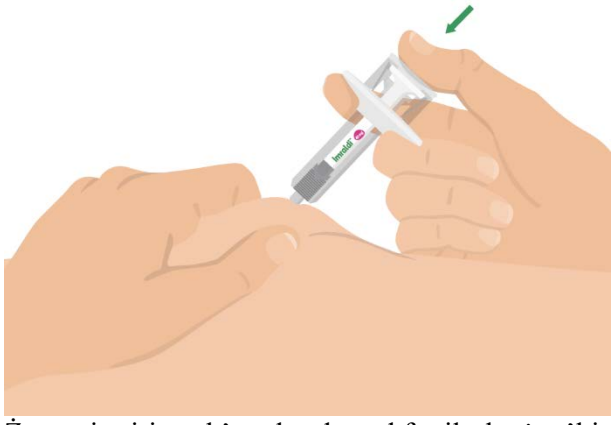
Jekk tneħħi l-għatu tal-labra qabel tkun lest biex tinjetta, **terġax tpoġġi l-għatu tal-labra lura f'postu.** Dan jista' jgħawweġ jew jagħmel ħsara lil-labra. Tista' aċċidentalment tniggeż lilek innifsek jew taħli l-mediċina.

6. Oqros il-ġilda u daħħal il-labra



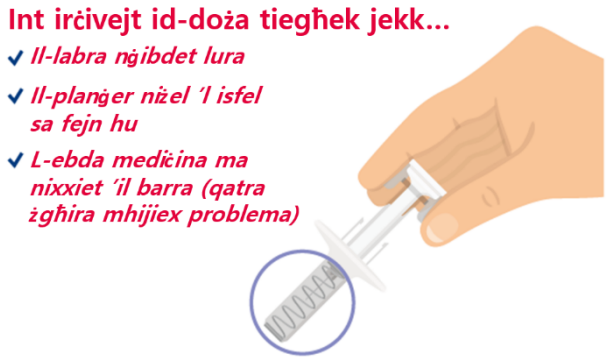
Bil-mod, oqros il-ġilda tiegħek u daħħal labra 'l ġewwa kemm tista' f'angolu ta' madwar 45 grad.

7. Agħfas il-planġer 'l isfel kemm tista'



Żomm is-siringa b'mod sod u agħfas il-planġer 'l isfel kemm tista'.
Imbagħad erfa' sebgħek il-kbir sabiex tħalli l-labra tinġibed lura għal ġol-korp tas-siringa.

8. Neħħi s-siringa u armiha



Iġbed is-siringa lil hemm mill-ġilda tiegħek.
Wara li tinjetta Imraldi, ikkonferma li l-labra tkun inġibdet lura u armi immedjatament s-siringa użata f'kontenitur speċjali, kif qalulek tagħmel it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

- M'intix ċert jekk irċivejtx id-doża tiegħek? Ikkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Imraldi 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 Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Imraldi u waqt il-kura b'Imraldi. Żomm il-Kartuna ta' Tfakkira għall-Pazjent fuqek matul il-kura tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Imraldi tiegħek (jew tat-tifel/tifla 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 Imraldi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi
3. Kif għandek tuża Imraldi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Imraldi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

1. X'inhu Imraldi u għalxiex jintuża

Imraldi fih is-sustanza attiva adalimumab li huwa mediċina li taħdem fuq is-sistema immuni (tad-difiża) tal-ġisem tiegħek.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta':
- artrite rewmatika,
- artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ,
- artrite relatata mal-entesite,
- infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (ankylosing spondylitis),
- axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis,
- artrite psorijatika,
- psorijasi,
- hidradenitis suppurtiva,
- tal-marda Crohn (Crohn's Disease),
- kolite ulċerattiva u
- uveite mhux infettiva.

Is-sustanza attiva f'Imraldi, adalimumab, hija anti-korp monoklonali. L-anti-korpi monoklonali huma proteini jeħlu ma' mira speċifika.

Il-mira ta' adalimumab hu fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNFα), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju elenkati hawn fuq. Billi jeħel ma' TNFα, Imraldi jnaqqas il-proċess tal-infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite rewmatika

L-artrite rewmatika hi marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti tbati minn artrite rewmatika attiva li hi minn moderata

Imraldi jintuża biex jittratta artrite rewmatika fl-adulti. sa severa, tista' għall-ewwel tingħata medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi għall-kura tal-artrite rewmatika.

Imraldi jista' ukoll jintuża għall-kura tal-artrite rewmatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma tkun ingħatat kura b'methotrexate qabel.

Imraldi jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Ġeneralment, Imraldi jintuża ma' methotrexate. Jekk it-tabib tiegħek jara li methotrexate m'huwiex adattat, Imraldi jista' jingħata waħdu.

Artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite

L-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li normalment jidhru l-ewwel fit-tfulija.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ fit-tfal ta' bejn 2 u 17 il-sena u artrite relatata mal-entesite fit-tfal u adoloxxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. Pazjent i jistgħu għall-ewwel jingħataw medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti jingħataw Imraldi għall-kura tal-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u artrite relatata mal-entesite.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis,huma mard infjammatorju tal-ispina.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis fl-adulti. Jekk inti għandek ankylosing spondylitis jew axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis, għall-ewwel tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Artrite Psorjatika

L-artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi assoċjata mal-psorijasi.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' artrite psorjatika fl-adulti Imraldi jista' jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorjasi fl-adulti u fit-tfal

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġegħlhom jitfarrku, jeħxinu u jintrefgħu minn mal-bażi tad-difer li tista' tikkawża wġigħ. Huwa maħsub li Psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immun,i tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' psorijasi tal-plakka moderata sa severa fl-adulti. Imraldi jintuża wkoll biex jittrata psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u adoloxxenti li jiżnu 30 kg jew aktar li għalihom terapija topika u fototerapiji jew ma ħadmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

Hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejħa akne inversa) hija marda fit-tul u spiss bl-uġigħ infjammatorja fil-ġilda. Is-sintomi jistgħu jinkludu noduli sensittivi (għoqod) u axxessi (imsiemer) li jistgħu jkunu jnixxu l-materja.

Taffettwa b'mod aktar komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt il-sider, taħt id-dirgħajn, in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, il-groin u l-warrani. Jista' jkun hemm ukoll ċikatriċi fiż-żoni affettwati.

Imraldi jintuża biex jittratta hidradenitis suppurativa fl-adulti u fl-adolexxenti minn 12-il sena. Imraldi jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li jkollok, u l-uġigħ li ta' spiss hu assoċjat mal-marda. Tistal-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Imraldi.

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fl-adulti u fit-tfal

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal- musrana.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fl-adulti u fi tfal li għandhom bejn 6 sa 17-il sena. Jekk inti tbati mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), inti tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* tiegħek.

Kolite ulċerattiva fl-adulti u t-tfal

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana l-kbira.

Imraldi huwa intenzjonat għall-kura ta' kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fl-adulti u fit-tfal li għandhom minn 6 sa 17-il sena. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, inti tista' tingħata l-ewwel mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti tingħata Imraldi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-kolite ulċerattiva tiegħek.

Uveite mhux infettiva fl-adulti u tfal

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajn.

Imraldi jintuża biex jitratta
- Adulti b'uveite mhux infettiva bl-infjammazzjoni li jaffettwaw wara l-għajn
- 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-għajnejn, (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Imraldi jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Imraldi

Tużax Imraldi
- Jekk int allerġiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandhek infezzjoni severa, inkluż tuberkulosi (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 l-ispiżjar tiegħek qabel tuża Imraldi.

Reazzjoni allerġika

- Jekk għandek **reazzjonijiet allerġiċi** b'sintomi bħal għafis fis-sider, tħarħir, sturdament, nefħa jew raxx, tinjettax aktar Imraldi, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjoni
- Jekk għandek infezzjoni, inkluż **infezzjoni** fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-riġel) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Imraldi. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Imraldi, jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista jiżdied jekk ikollok tnaqqis fil-funzjoni tal-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkulosi, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji, infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet mhux tas-soltu assoċjati ma' sistema immuni mdgħajfa) u sepsis oħra (avvelenament tad-demm). F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu ipoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, tħossok għajjien jew ikollok problemi tas-snien. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Imraldi għal ftit żmien.

Tuberkuloži

- Peress illi ġew irrappurtati każi ta' **tuberkulosi** f'pazjenti kkurati b'Imraldi, qabel tibda Imraldi, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet għall-iċċekkjar (eżempju *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 għall-Pazjent. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkulosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi ħadd li kellu t-tuberkulosi. It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk inti kellek trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkulosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (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 għext jew ivvjaġġajt f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal *histoplasmosis, coccidioidomycosis* jew *blastomycosis* huma endemiċi.
- Għid lit-tabib tiegħek f'każ illi inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbduk minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus tal-**epatite B (HBV),** jekk għandek infezzjoni HBV attiv jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdek l-HBV, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. Imraldi jista' jattiva mill-ġdid l-infezzjoni tal-HBV f'pazjenti li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tieħu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-infezzjoni 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 Imraldi. Int u it-tabib tiegħek għandkom toqgħodu attenti b' mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi kkurat b'Imraldi. 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 fis-snien

- Jekk inti se tagħmel xi **operazzjoni jew** se tgħamel xi **intervent tas-snien**, għid lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tieħu Imraldi. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Imraldi għal ftit żmien.

Mard demyelinating

- Jekk inti tbati minn jew jiżviluppalek **mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri** (marda li tolqot lis-saff tal-insulazzjoni madwar in-nervaturi, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Imraldi. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħjufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċerti **tilqim** li jkun fih forom imdgħajfa iżda ħajjin ta' batterji u viruses li jikkawżaw il-marda, u dan it-tilqim m'għandux jingħata waqt il-kura b'Imraldi. Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu xi tilqim. Hu rrakomandat li t-tfal, li jkunu ngħataw it-tilqim kollu skedat għall-età tagħhom qabel ma jibdew ilkura b'Imraldi. Jekk tirċievi Imraldi waqt li tkun tqila, it-tarbija tiegħek jistgħa ikollha risku akbar għal-infezzjoni ta' dan it-tip sa xi ħames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa mportanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Imraldi waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tieħu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-Qalb

- Jekk tbati minn **insuffiċjenza moderata tal-qalb** u qiegħed tingħata l-kura b'Imraldi, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. 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. It-tabib tiegħek għandu jiddeciedi jekk għandekx tieħu Imraldi.

Deni, tbenġil, ħruġ ta' demm jew meta tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem 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 jekk **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** fi tfal u adulti li jieħdu Imraldi jew mediċini TNFα oħra li jimblukkaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom ***lymphoma,*** (kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffetwa id-demm u l-mudullun). Jekk tieħu Imraldi jista jikber r-riskju li jaqbdek *lymphoma,* lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' lymphoma aħrax, tfaċċja f' pazjenti li kienu qed jieħdu Imraldi. Xi whud minn-dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-mediċini azathioprine jew

mercaptopurine. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu azathioprine jew mercaptopurine u Imraldi.
- Barra minn hekk, f'pazjenti li jieħdu Imraldi, ġew osservati każi ta' **kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma**. Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, joħorġulek żoni ġodda ta' ħsara fil-ġilda jekk jekk xi marki jew żoni ta' ħsara li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' **kanċer oħra, minbarra limfoma**, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk inti tbati minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalik.

Sindromu li jixbah lil dak tal lupus

- F'okkażjonijiet rari, il-kura b'Imraldi tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk iseħħu sintomi bħal raxx, dwejjaq, uġigħ fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tagħtix Imraldi lill-tfal li għandhom artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ u li jkunu taħt is-sentejn.
- Tużax il-pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg jekk dożi oħra li ma jkunux ta' 40 mg ikunu rakkomandat.

Mediċini oħra u Imraldi

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qed jieħdu, ħadu dan l-aħħar jew jistgħu jieħdu xi mediċini oħra.

Imraldi jista' jittieħed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' aġenti anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), kortikosterojdi jew medikazzjonijiet għall-uġigħ, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs).

M'għandekx tieħu Imraldi ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept minħabba riskju akbar ta' infezzjoni serja. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

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 injezzjoni ta' Imraldi.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.
- Imraldi 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.
- Imraldi jista' jintuża matul it-treddigħ.
- Jekk inti tirċievi Imraldi waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek 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' Imraldi waqt-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

Imraldi 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 (mejt) u disturbi fil-vista wara li tingħata Imraldi.

Imraldi fih 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'.

3. Kif għandek tuża Imraldi

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk għandek xi mistoqsijiet.

Adulti b'artrite rewmatika, artrite psorjatika, spondilite bl-ankilożi jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite bl-ankilożi

Is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi huma disponibbli biss f'doża ta' 40 mg. Għalhekk, is-siringa mimlija għal-lest u l-pinna mimlija għal-lest ta' Imraldi ma jistgħux jingħataw lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas mid-doża sħiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw preżentazzjonijiet oħrajn li joffru dik l-għażla.

Imraldi jiġi injettat taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda). Id-doża li s-soltu tingħata għall-adulti b'artrite rewmatika, spondilite bl-ankilożi, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' spondilite bl-ankilożi u għal artrite psorjatika hija 40 mg adalimumab bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'każ ta' artrite rewmatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Imraldi. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate m'huwiex adattat, Imraldi jista' jingħata waħdu.

Jekk inti tbati minn artrite rewmatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mal-kura b'Imraldi, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażagħ

Tfal u żgħażagħ minn sentejn 'il fuq li jiżnu minn 10 kg sa inqas 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg u aktar

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti b'artrite relatata mal-entesite

Tfal u żgħażagħ minn sitt snin 'il fuq li jiżnu minn 15 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal, żgħażagħ u adulti minn sitt snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta' Imraldi rrakkomandata 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 minn doża ta' 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le, u li tinbeda wara li tgħaddi ġimgħa mid-doża inizjali. Għandek tibqa' tinjetta Imraldi għaż-żmien li jkun qallek it-tabib tiegħek. Jekk din id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adoloxxenti bi psorjasi tal-plakka

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa inqas minn 30 kg

Id-doża rrakkomandata ta' Imraldi hija doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u żgħażagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża rrakkomandata ta' Imraldi hija doża inizjali ta' 40 mg, segwita b' 40 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti b'idradenite suppurativa

Il-kors tad-doża li s-soltu jingħata għal idradenite 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 ġimagħtejn oħra, ikompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.

Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Hidradenitis suppurativa fl-adolexxenti (minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30kg jew aktar)

Id-doża rakkomandata ta' Imraldi 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 id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed għal Imraldi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Adulti bil-marda ta' Crohn *(Crohn's disease)*

Id-doża li tingħata s-soltu għall-marda ta' Crohn (*Crohn's disease*) huwa ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbew ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' effett aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża ta' 160 mg fil-bidu (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kull ġurnata għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara, u wara dan 40 mg darba kull ġimagħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżidlek id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tfal u adolexxenti bil-marda ta' Crohn (Crohn's disease)

Tfal u żgħażagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg

Ir-reġim tad-doża li s-soltu jingħata huwa 40 mg fil-bidu segwit minn 20 mg ġimgħatejn 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, d-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 u żgħażagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar

Ir-reġim tad-doża tas-soltu huwa 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) fil-bidu segwit minn 40 mg ġimgħatejn 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 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 dan, d-doża tas-soltu hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tat-tifel jew tat-tifla tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew għal 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Adulti b'kolite ulċerattiva

Id-doża ta' Imraldi li s-soltu tingħata lil pazjenti adulti li għandhom kolite ulċerattiva hija ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) f'Ġimgħa 0 u 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda) f'Ġimgħa 2 u wara dan 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed, it-tabib tiegħek jista' jżidlek id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew għal80 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' Imraldi 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' Imraldi 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

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 tkompli tinjetta Imraldi sakemm it-tabib tiegħek qallek.

Fil-uveite mhux infettiva, kortikosterojdi jew mediċini oħrajn li jinfluwenzaw is-sistema immunitarja jistgħu jitkomplew waqt li jużaw Imraldi. Imraldi jista' jingħata wkoll waħdu.

Tfal u żgħażagħ li għandhom uveite kronika mhux infettiva minn età ta' sentejn

Tfal u żgħażagħ minn sentejn ’il fuq li jiżnu inqas minn 30 kg

Id-doża ta’ Imraldi normalment 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 normali.

Tfal u żgħażagħ minn sentejn ’il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar

Id-doża ta’ Imraldi normalment hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b’methotrexate.

It-tabib tiegħek jista’ wkoll jippreskrivi doża inizjali ta’ 80 mg li tista’ tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża normali.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Imraldi jiġi mogħti b’injezzjoni taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda). Għal istruzzjonijiet dwar l-użu, irreferi għal sezzjoni 7.

Jekk tuża Imraldi aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Imraldi aktar frekwentament, ċempel lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek u tispjegalhom li ħadt aktar milli suppost. Dejjem ħu miegħek il-kartuna ta’ barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Imraldi

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b’Imraldi, injetta d-doża ta’ Imraldi li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad ħu d-doża ta’ wara fil-ħin li inti suppost teħodha fil-ġurnata normalment skedata, daqs li kieku ma’ nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Imraldi

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Imraldi għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu wara li twaqqaf it-trattament.

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. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistgħu ifeġġu sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni b’ Imraldi.

Fittex attenzjoni medika immedjatament jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta’ reazzjoni allerġika;
- nefħa fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- diffikultà biex tieħu n-nifs, biex tibla’;
- qtugħ ta’ nifs meta tagħmel l-eżeċizzju jew meta timtedd jew nefħa fis-saqajn.

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:
- sinjali ta’ infezzjoni bħal deni, tħossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt għamil tal-awrina;
- tħossok dgħajjef jew għajjien;
- sogħla;

- tnemnim;
- tirżiħ;
- tara doppju;
- dgħufija fl-idejn jew fir-riġlejn;
- 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-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mniżżlin hawn taħt, li ġew osservati b'adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu uġigħ, nefħa, ħmura jew ħakk).
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni fis-sinus, pnewmonja);
- uġigħ ta' ras;
- uġigħ addominali (fiż-żaqq);
- nawseja u rimettar;
- raxx;
- uġigħ fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- 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 (li jinkludu allerġija assoċjata ma' l-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnemnim, tingiż jew tirżiħ;
- emigranja;
- sintomi ta' tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigħ fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigħ fir-riġlejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni fl-għajnejn;
- infjammazzjoni fl-għotjien tal-għajnejn u nefħa fl-għajnejn;
- vertigo (tħoss il-kamrra qed iddur bik);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;
- fwawar;
- ematoma (nefħa solida b'demm magħqud);
- sogħla;
- ażżma;

- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- dispepsja (indiġestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku);
- mard ta' reflux aċtuż;
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- ħakk;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- tbenġil;
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ tal-għaraq;
- telf tax-xagħar;
- bidu jew aggravar ta' psoriażi;
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigħ fis-sider;
- edema (akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem li tikkawża li t-tessut affettwat jintefaħ);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbenġil;
- fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal.

Mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- 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, inkluż kanċer tas-sistema limfatika (limfoma) u melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- disturbi fl-immunità li jistgħu jeffetwaw il-pulmun, ġilda u in-nodi tal-limfa (l-aktar komuni bħala kundizzjoni msejħa sarcoidosis);
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid;
- newropatija (ħsara fin-nervaturi);
- puplesija;
- telf ta' smigħ, żanżin;
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit;
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta' nifs jew nefħa fl-għekieżi;
- infart mijokardjali;
- borża fil-ħajt ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji;
- mard tal-pulmun li jikkaġuna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- effuzjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali);
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża uġigħ qawwi fiż-żaqq u fid-dahar;
- diffikultà biex tibla';
- edema fil-wiċċ;
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- marki fuq il-ġilda;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;

- lupus erythematosus sistemiku (li tinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda sħiħa;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija;
- reazzjoni allerġika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv ottiku lejn l-għajn, u s-sindromu ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnemnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem;
- il-qalb tieqaf tħabbat;
- fibrożi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini;
- epatite;
- riattivazzjoni ta' epatite B;
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda);
- sindromu Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġigħ ta' ras u raxx);
- edima fil-wiċċ assoċjata ma reazzjonijiet allerġiċi;
- *erythema multiforme* (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda);
- titlef ix-xagħar;
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefħa lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stabbilita min informazzjoni li hemm):

- lifoma *hepatosplenic T-cell* (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali);
- karċinoma taċ-ċelloli 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 fil-fwied;
- aggravar ta' kundizzjoni msejjħa dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħjufija fil-muskoli);
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

Xi effetti sekondarjili kienu osservati b'adalimumab m'għandhomx sintomi u jistgħu jirriżultaw biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm;
- żieda fil-lipidi fid-demm;
- żieda fl-enżimi tal-fwied.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm;

- ammont baxx ta’ plejtlits;
- żieda fl-aċtu uriku fid-demm;
- ammont anormali ta’ sodju fid-demm;
- ammont baxx ta’ kalċju fid-demm;
- ammont baxx ta’ fosfat fid-demm;
- zokkor għoli fid-demm;
- ammont għoli ta’ lactate dehydrogenase fid-demm;
- anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għall-kontrih stess fid-demm;
- potassju tad-demm baxx.

Mhux komuni (jista 'jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)

- żieda fil-kejl tal-bilirubin (test tad-demm tal-fwied).

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- numru baxx ta’ ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta’ plejtlits.

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 Imraldi

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kartuna wara EXP. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum tax-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 (e. ż. meta tkun qed tivvjaġġa), pinna waħda mimlija għal-lest b’Imraldi tista’ tkun maħżuna f’temperatura normali (sa 25 °C) għal-perjodu massimu ta’ 31 ġurnata – kun ċert li tipproteġiha mid-dawl. Meta toħroġha mill-friġġ u taħżinha f’temperatura normali, il-pinna trid tkun użata fi żmien 31 ġurnata jew inkella tkun imwarrba, anke jekk terġa titpoġġa fil-friġġ.
Għandek iżżomm nota tad-data ta’ meta l-pinna tkun inħarġet l-ewwel darba mill-friġġ, kif ukoll id-data ta’ meta għandek twarrabha.

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 għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X’fih Imraldi

- Is-sustanza attiva hi adalimumab.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, succinic acid, sodium succinate dibasic, histidine, histidine hydrochloride monohydrate, mannitol, polysorbate 20, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Imraldi u l-kontenut tal-pakkett

Imraldi 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni ċara għal opalexxenti u bla kulur għal kannella ċar ta' 0.4 mL.

Imraldi hu disponibbli f'pakketti li fihom 1, 2, 4 jew 6 pinna (pinen) mimlija għal-lest li fiha siringa mimlija għal-lest (ħġieġ ta' tip I) b'labra ta' azzar li ma jsaddadx, protezzjoni riġida tal-labra, planġer tal-lastku għall-użu mill-pazjent u 2, 2, 4 jew 6 pads tal-alkoħol huma magħluqin f'pakketi rispettivament.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Manifattur
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Република България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

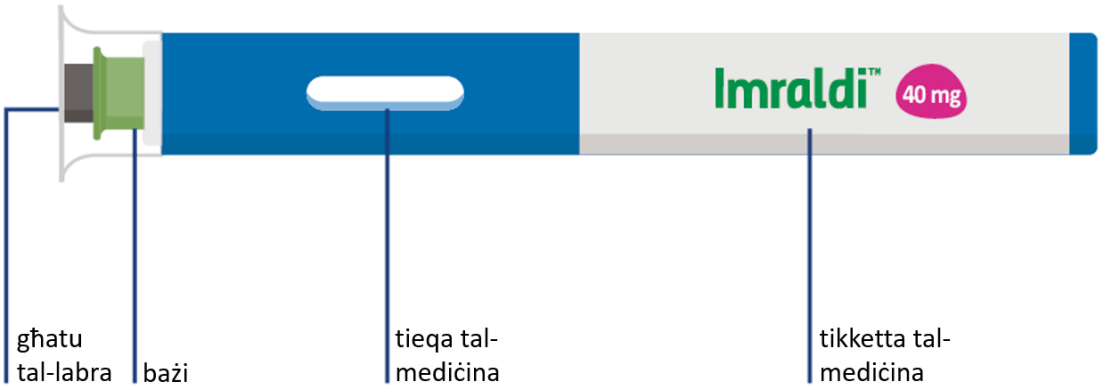
Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Segwi din il-gwida bl-istruzzjonijiet b'attenzjoni, u b'hekk għandek tiżviluppa rutina kif tinjetta b'kunfidenza.

- Qabel ma tinjetta, itlob lit-tabib jew lill-infermier tiegħek biex juruk kif tuża l-pinna mimlija għal-lest tiegħek. It-tabib jew l-infermier tiegħek għandhom jiżguraw li inti tkun kapaċi tuża l-pinna tiegħek b'mod korrett.

Il-pinna ta' doża waħda mimlija għal-lest tiegħek



M'hemm l-ebda buttuna fuq il-pinna mimlija għal-lest tiegħek.
Il-labra hi moħbija taħt il-bażi ħadra. Meta timbotta l-pinna mimlija għal-lest b'mod sod fuq il-ġilda tiegħek, l-injezzjoni se tibda awtomatikament.

Kif tieħu ħsieb il-pinna mimlija għal-lest tiegħek

Ħażna tal-pinna

- Aħżen il-pinna tiegħek fil-friġġ, iżda tiffriżahiex.
- Żomm il-pinna tiegħek fil-kartuna tagħha, u 'l bogħod mid-dawl.
- Żomm din il-pinna fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Kif tarmi l-pinna

- Uża kull pinna darba biss. Qatt m'għandek terġa' tuża pinna.
- Armi l-pinna użata tiegħek f'kontenitur speċjali skont kif jgħidulek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

Twissijiet

- Jekk tkun waqqajt il-pinna bl-għatu FUQHA, tista' tuża l-pinna.
- Jekk tkun waqqajt il-pinna bl-għatu MHUX FUQHA, tużahiex. Il-labra tista' tkun maħmuġa jew ikollha l-ħsara.
- Tużax pinna bil-ħsara.

Kif tieħu ħsieb is-sit tal-injezzjoni

- Agħżel żona b'ħafna xaħam għall-injezzjoni:
  Żoni bix-xaħam, bħall-istonku, ġeneralment huma l-aħjar siti għall-injezzjoni. Żoni bix-xaħam huma tajbin biex iddaħħal il-labra b'mod korrett.
- Uża is-sit tal-injezzjoni differenti kull darba:
  Meta tagħżel sit tal-injezzjoni, agħżel żona li ma tkunx intużat dan l-aħħar, sabiex tevita wġigħ u tbenġil.

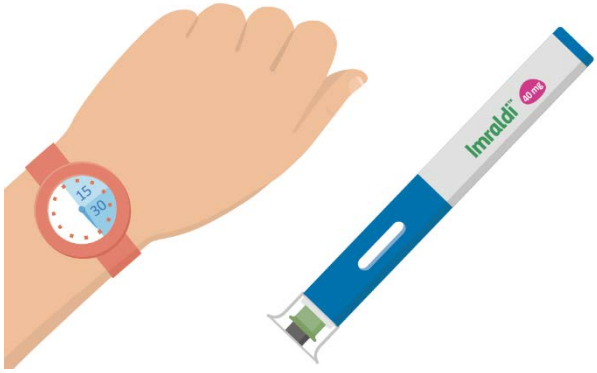
Kif tinjetta bil-pinna mimlija għal-lest

1. Iġbor il-provvisti

Poġġi l-pinna mimlija għal-lest u pads tal-alkoħol fuq wiċċ nadif u xott.

- Tinsiex taħsel idejk!
- Tneħħix l-għatu għalissa!

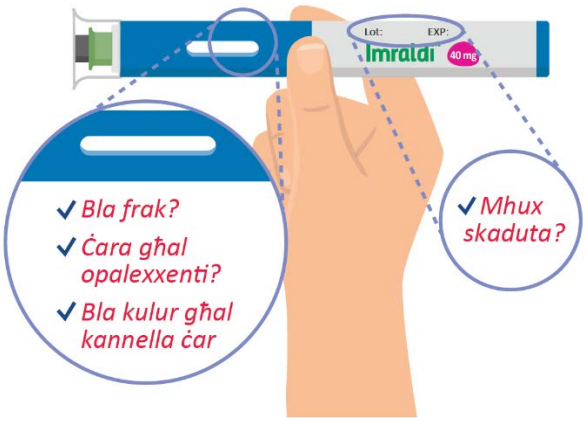
2. Stenna 15-30 minuta



Stenna 15-30 minuta biex il-pinna mimlija għal-lest tiegħek tilħaq it-temperatura tal-kamra; dan jgħin biex inaqqas l-uġigħ tiegħek waqt l-injezzjoni.

- Tneħħix l-għatu għalissa!

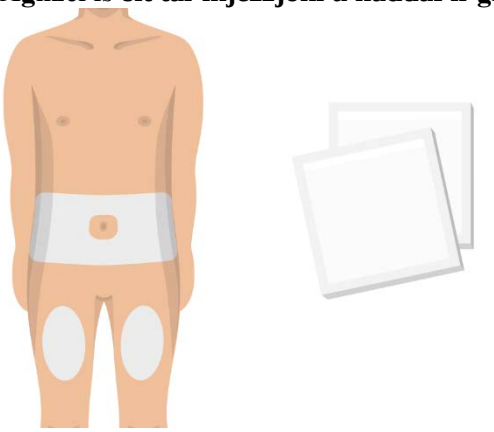
3. Eżamina l-mediċina u d-data ta’ skadenza



Dejjem aċċerta ruħek li l-mediċina tiegħek tkun ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar, bla frak, u li ma tkunx skadiet. Jekk il-mediċina tiegħek ma tkunx ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar, bla frak, jew skaduta, tużahiex.
Tista’ tara bużżieqa waħda jew aktar, tinkwetax, din mhix problema. M’hemm l-ebda raġuni biex tneħħiha.

- Tneħħix l-għatu għalissa!

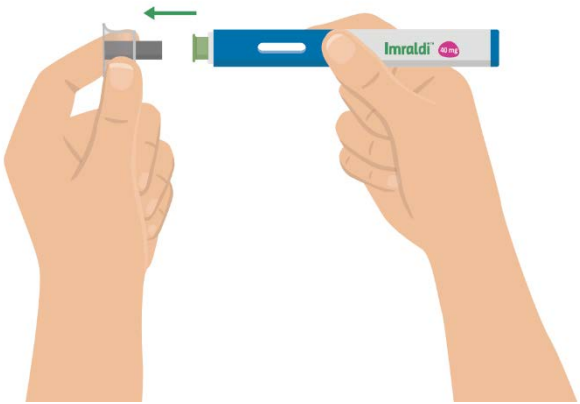
4. Agħżel is-sit tal-injezzjoni u naddaf il-ġilda



Agħżel sit tal-injezzjoni fuq il-ġisem tiegħek. Iż-żaqq (ħlief iż-żona madwar iż-żokra) jew il-koxox tiegħek huma l-aħjar.
Naddaf is-sit tal-injezzjoni b’pad tal-alkoħol.

- Evita ġilda li tkun bl-uġigħ, imbenġla, biċ-ċikatriċi, bil-qxur, jew ikollja rqajja’ ħomor.

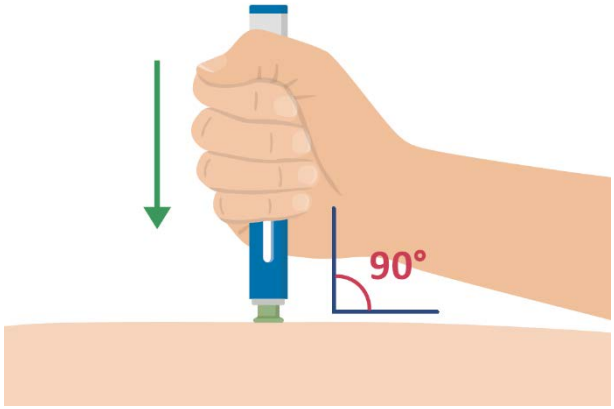
5. Neħħi l-għatu trasparenti tal-labra



B’attenzjoni, neħħi l-għatu trasparenti tal-labra b’ċentru tal-metall mill-pinna.
Hu normali li tara ftit qtar tal-likwidu joħroġ mil-labra.

Jekk tneħħi l-għatu tal-labra qabel tkun lest biex tinjetta, **terġax tpoġġi l-għatu tal-labra lura f'postu.** Dan jista' jgħawweġ jew jagħmel ħsara lil-labra. Tista' aċċidentalment tniggeż lilek innifsek jew taħli l-mediċina.

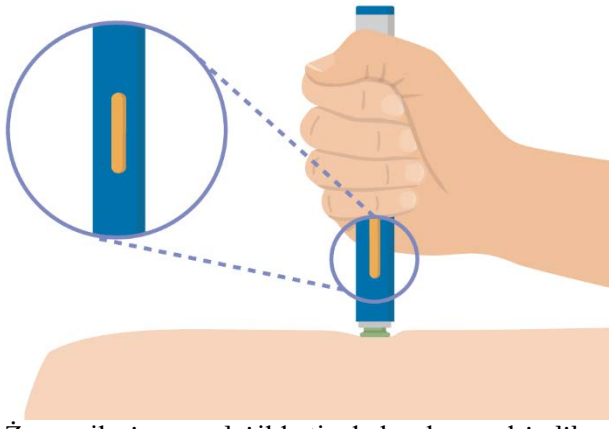
6. Poġġi l-bażi ħadra, agħfas 'l isfel u żomm



Poġġi l-bażi ħadra bi dritt (90 grad) fuq il-ġilda tiegħek, u mbotta l-pinna mimlija għal-lest kollha 'l isfel b'mod sod biex tibda l-injezzjoni.

- Meta timbotta 'l isfel, l-injezzjoni jibda. Tista' tisma' l-ewwel klikk.

7. Kompli żomm



Żomm il-pinna mal-ġilda tiegħek sakemm l-indikatur isfar jimla t-tieqa tal-mediċina u jieqaf jiċċaqlaq.

- Diversi sekondi wara, inti tista' tisma' t-tieni klikk.

8. Ikkoferma t-tlestija u armi

Wara li tinjetta Imraldi, ikkonferma li t-tieqa tal-mediċina kollha tkun safra.
Armi l-pinna użata f'kontenitur speċjali skont kif jgħidulek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.

- M'intix ċert ki rċivejt id-doża tiegħek? Ikkuntattja lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.