

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kromeya 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.

Kromeya 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 antikorp uman monoklonali rikombinanti prodott fiċ-ċelluli tal-ovarji tal-hamster ċiniż.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara, bla kulur

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite reumatika

Kromeya, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għall-:

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

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

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

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ

Kromeya meta jinghata flimkien ma' methotrexate huwa ndikat għall-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, f'pazjenti li għandhom sentejn jew aktar, li ma kellhomx rispons kif mistenni għal kura b'medicini anti-rewmatici li jaffetwaw il-proċess tal-mard (DMARDs). Kromeya jista' jinghata wahdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tal-kura b'methotrexate ma tkunx tajba (għall-effikaċja ta' meta jinghata wahdu ara sezzjoni 5.1). Adalimumab ma giex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relata mal-entesite

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

Axial spondyloarthritis

Ankylosing spondylitis (AS)

Kromeya huwa indikat għall-kura ta' adulti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwajhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw kura konvenzjonali.

Axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Kromeya huwa indikat għall-kura ta' adulti li jbatu minn *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS imma b'sinjali oggettivi għoljin ta' infjammazzjoni minn CRP u/jew MRI, li ma kellhomx rispons adegwat jew ma jittollerawx il-medicini kontra l-infjammazzjoni li mhumex steroidi.

Artrite Psorjatika

Kromeya huwa ndikat għall-kura ta' artrite psorjatika attiva u progressiva f'adulti meta r-rispons tagħhom għal medicini anti-rewmatici li jaffetwaw il-proċess tal-mard, inkluż methotrexate, ma jkunx adegwat. Gie ppruvat li, f'pazjenti li jbatu minn forom poliartikulari simetriċi ta' din il-marda (ara Sezzjoni 5.1), Kromeya jnaqqas ir-rata li hi tipprogressa l-hsara fil-gogi periferali kif imkejjel permezz ta' X-ray, u jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorijasi

Kromeya huwa indikat għall-trattament ta' psorijasi tat-tip li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-gilda, li hi minn moderata sa severa, f'pazjenti adulti li li huma kandidati għal terapija sistemika.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

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

Il-marda Crohn (Crohn's disease)

Kromeya huwa indikat għall-marda *Crohn* b'attività moderata sa severa, f'pazjenti adulti, li, minkejja terapija shiha u adegwata li jkun ingħataw b'xi *corticosteroid* u/jew b'xi immunosoppressiv, xorta ma kellhomx rispons; jew f'pazjenti li m'għandhomx tolleranza għal, jew li jkollhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

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

Kromeya huwa ndikat għall-kura tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* attiva 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 kortikosteroidi u/jew immunomodulator, jew ma jittollerawx jew għandhom kontraindikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

Kolite ulċerattiva

Kromeya huwa ndikat għall-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.

Uveite

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

Uveite Pedjatrika

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Kromeya għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanosi u fil-kura ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Kromeya. L-oftalmologi huma avżati biex jikkonsultaw ma' speċjalist xieraq qabel ma jinbeda t-trattament b'Kromeya (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti kkurati bi Kromeya għandhom jingħataw kartuna ta' tfakkir għall-pazjent.

Wara li jingħataw tahrig xieraq fuq it-teknika ta' injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Kromeya 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 bi Kromeya, terapiji oħra (eż., kortikosteroidi u/jew agenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Artrite rewmatika

Id-doża ta' Kromeya rrakkomandata għal pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bħala doża waħda gimgħa iva u gimgħa le, permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda. Methotrexate għandu jitkompla waqt il-kura bi Kromeya.

Mediċini glukokortikoidi, salicilati u mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, jew mediċini analgeziċi jistgħu jitkomplew waqt il-kura bi Kromeya. Rigward it-tehid flimkien ta' ma' mediċini antirewmatici li jaffetwaw il-proċess tal-mard, minbarra methotrexate, ara sezzjoni 4.4 u 5.1.

Meta jingħata bħala kura waħdu, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Kromeya 40 mg gimgħa iva u gimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn zieda fid-doża għal 40 mg kull gimgħa jew 80 mg gimgħa iva u gimgħa le.

Id-dejta disponibbli tissuggerixxi li r-rispons kliniku huwa normalment milhuq fi żmien 12-il gimgħa ta' trattament. It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid f'każ ta' pazjent li ma kellux rispons f'dan il-perijodu.

Kromeya jista' jkun disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Twaqqif tad-doża

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

Minn tgħarif li għandna jidher li jekk terġa' tinghata adalimumab wara li tkun twaqqfet għal-70 gurnata jew aktar, dan iwassal għall-istess rispons kliniku u profil ta' sigurta' li jixbah lil dak ta' qabel ma twaqqfet id-doża.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' AS u artrite psorjatika.

Id-doża ta' Kromeya rrakkomandata għal pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS u għal pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bhala doża waħda ġimgha iva u ġimgha le, permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

L-informazzjoni li għandna tindika, li s-soltu, ir-rispons kliniku jintlaħaq fi żmien 12 -il ġimgha ta' kura. Wiehed għandu jirrikonsidra jekk għandhiex titkompla l-kura f'każ ta' pazjent li ma jkunx irrisponsa f'dan il-perijodu ta' żmien.

Psorijasi

Id-doża ta' Kromeya rrakkomandata għal pazjenti adulti hija doża inizjali ta' 80 mg mogħtija taht il-ġilda, u wara li tgħaddi ġimgha mid-doża inizjali, għandha tidda tinghata taht il-ġilda doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le.

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

Aktar minn 16 -il ġimgha, pazjenti b'rispons mhux adegwat għal Kromeya 40 mg ġimgha iva u ġimgha le jistgħu jibbenefikaw minn żieda fid-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le. Il-benefiċċji u r-riskji ta' terapija kontinwa ta' 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjent bi rispons mhux adegwat wara ż-żieda fid-dożaġġ (ara sezzjoni 5.1). Jekk rispons adegwat jinkiseb b'40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le, id-dożaġġ jista' sussegwentement jiġi mnaqqas għal 40 mg ġimgha iva u ġimgha le.

Kromeya jista' jkun disponibbli fi preżentazzjonijiet ohra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

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

Id-dożaġġ irrakkomandat biex tinbeda l-kura bi Kromeya fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda ta' *Crohn* b'attività moderata sa severa, huwa ta' 80 mg f'ġimgha 0 segwiti b'40 mg f'ġimgha 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mgħaġġel, dożaġġ ta' 160 mg f'ġimgha 0 (mogħti bhala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda jew inkella bhala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kull gurnata għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'ġimgha 2 (mogħti bhala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda), jista' jinghata però, f'dan il-każ, wiehed għandu jżomm f'mohhu l-fatt li r-riskju ta' effetti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun oġġla.

Wara l-kura tal-bidu, id-doża rrakkomandata hija ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda. Jew inkella, jekk pazjent ikun waqaf jiehu Kromeya u s-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġghu jorġu, Kromeya jista' jerġa' jinghata. Ftit hemm esperjenza wara l-ghoti mill-ġdid wara aktar minn 8 ġimghat mid-doża ta' qabel.

Waqf il-kura ta' manteniment, il-kortikosteroidi jistghu jigu mnaqqa ftit ftit sakemm ma jibqghux jinghataw, u dan skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons taghhom ghal Kromeja 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistghu jibbenifikaw minn zieda fid-dożaġġ għal 40 mg Kromeja kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Xi pazjenti li ma jkollhomx rispons sa ġimgħa 4 jistghu jibbenifikaw 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, wiehed għandu jerga' jabsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

Kromeja jista' jkun disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Kolite ulċerattiva

Id-doża inizjali ta' Kromeja rrakkomandata għal pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva minn moderata sa severa, hija ta' 160 mg mogħtija f'ġimgħa 0 (mogħtija bħalaerba' 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 rrakkomandata hi ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le b'injezzjoni għal taht il-ġilda.

Waqf trattament ta' manutenzjoni kortikosteroidi jistghu jigu mnaqqa bil-mod skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons taghhom għal Kromeja 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistghu jibbenifikaw minn zieda fid-dożaġġ sa 40 mg Kromeja kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

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

Kromeja tista' tkun disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Uveite

Id-doża rrakkomandata ta' Kromeja 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'adalimumab waħdu. It-trattament b'Kromeja jista' jinbeda flimkien ma' kortikosteroidi u/jew ma' aġenti oħra immunomodulatorji li mhumieq bijoloġiċi. Kortikosteroidi konkomitanti jistghu jigu mnaqqa ftit ftit sakemm ma jibqghawx jinghataw skond il-prattika klinika li tibda ġimagħtejn wara li jkun beda it-trattament b'Kromeja.

Huwa rrakkomandat li l-benefiċċju u r-riskju tat-trattament li jitkompla fit-tul għandu jiġi evalwat fuq bażi annwali (ara sezzjoni 5.1).

Kromeja jista' jkun disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ

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

Id-doża ta' Kromeya rrakkomandata għal pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ li għandhom minn sentejn 'l fuq hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 1). Kromeya tittiehed ġimgha iva u ġimgha le, permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

Tabella 1. Doża ta' Kromeya għal pazjenti b' artrite idjopatika għovanili poliartikulari

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

Informazzjoni li għandna turi li r-rispons kliniku jintlehaq fi 12-il ġimgha 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 ta' adalimumab li huwa rilevanti f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Kromeya jista' jkun disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Artrite relatata mal-Entesite

Id-doża rrakkomandata ta' Kromeya f'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li għandhom 6 snin jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 2). Kromeya tittiehed ġimgha iva u ġimgha le, permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

Tabella 2. Doża ta' Kromeya għal pazjenti b' artrite relatata mal-Entesite

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

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

Kromeya jista' jkun disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

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

Tabella 3. Doża ta' Kromeya għal pazjenti pedjatriki bil-psorjasi tal-plakka

Piż tal-pazjent	L-iskeda tad-dożaġġ
15 kg sa < 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b' 20mg li tinghata ġimgħa iva u ġimgħa le wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża.
≥ 30 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b' 40mg li tinghata 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 bi Kromeja huwa ndikat, għandha tiġi segwita il-gwida ta' hawn fuq rigward id-doża u t-tul ta' trattament.

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

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

Kromeja jista' jkun disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

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

Tabella 4. Doża ta' Kromeja 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 and 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 oghla bl-użu ta' doża oghla 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 and 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 oghla bl-użu ta' doża oghla 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 zieda fid-dożaġġ:

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

F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons sa Ġimgħa 12, wieħed għandu jerga' jabsibha 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.

Kromeya jista' jkun disponibbli fi prezentazzjonijiet ohra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Uveite Pedjatrika

Id-doża rrakomandata ta' Kromeya f'pazjenti b'uveite pedjatrika li ghandhom sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 5). Kromeya tittiehed permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

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

Tabella 5. Doża ta' Kromeya ghal pazjenti pedjatriki b'uveite

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

Meta tinbeda t-terapija bi Kromeya, id-doża kbira tal-bidu ta' 40 mg ghal pazjenti <30 kg jew 80 mg ghal pazjenti ≥ 30 kg tista' tinghata ġimgha qabel il-bidu tat-terapija tal-manteniment. M'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu inizjali ta' adalimumab fit-tfal ta' <6 snin (ara sezzjoni 5.2).

M'hemmx użu rilevanti ta' Kromeya fi tfal ta' inqas minn sentejn f'din l-indikazzjoni.

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

Kromeya jista' jkun disponibbli fi prezentazzjonijiet ohra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Kolite ulċerattiva fit-tfal

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab fit-tfal li ghandhom bejn l- 4 sa 17-il sena ghandhom ma gewx stabbiliti. M'hemmx informazzjoni disponibbli. Ghal din l-indikazzjoni ma hemm l-ebda użu ta' adalimumab li huwa rilevanti fi tfal li ghandhom anqas min 4 snin.

Artrite Psorjatika u axial spondyloarthritis inkluż ankylosing spondylitis

Ma hemm l-ebda użu ta' adalimumab li huwa rilevanti fi tfal għall-indikazzjonijiet ta' ankylosing spondylitis u artrite psorjatika.

Metodu ta' kif jinghata

Kromeya tinghata b'injezzjoni taht il-ġilda. Struzzjonijiet kompluti huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif.

Kromeya huwa disponibbli fi prezentazzjonijiet ohra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva ghas-sustanza attiva jew ghal xi sustanzi mhux attivi imnizzla f'sezzjoni 6.1.

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jiehdur antagonisti tat-TNF huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji. Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' iżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjoni. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż t-tuberkulożi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura b'Kromeya. Minhabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tiehu sa erba' xhur, l-ożservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura bi Kromeya sakemm jiġu kontrollati l-infezzjonijiet. F'pazjenti li kienu diġà esposti għat-tuberkulożi u pazjenti li vvjaġġaw f'żoni ta' riskju għoli ta' tuberkulożi jew mikożji endemiċi bħal *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis*, jew *blastomycosis*, ir-riskji u l-benefiċċji tat-terapija bi Kromeya għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda l-kura (ara *Infezzjonijiet opportunistiċi oħra*).

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taht il-kura bi Kromeya, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib u għandhom jagħaddu minn evalwazzjoni dianjostika shiha. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, it-tehid ta' Kromeya għandu jitwaqqaf u għandha tinghata kura xierqa b'agenti antimikrobiotiċi jew antifungali sakemm l-infezzjoni tigi kontrollata. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' Kromeya fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfeġġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippreddisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkomitanti ta' medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis klawżati minn batterji, myco-batterji, fungus invażiv, parassiti, virus u infezzjonijiet opportunistiċi oħra bħal listeriji, leġinellożi u pneumocystis, ġew rapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab.

Infezzjonijiet oħra serji ożservati fi provi kliniċi jinkludu pnemonja, infjammazzjoni fil-kliewi (*pyelonephritis*), artrite settika u settiċemija. Kienu rrapportati wkoll każijiet fatali jew fejn il-pazjenti kellhom jiddaħhlu f-isptar.

Tuberkulożi

Tuberkulożi, inkluż riattivazzjoni u bidu ġdid ta' tuberkulożi, kienet irrapurtata f'pazjenti li jierċievu adalimumab. Ir-rapporti inkludew każijiet ta' tuberkulożi li nstabat fil-pulmun u tuberkulożi li instabet barra mill-pulmun (jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa).

Qabel tinbeda l-kura b'Kromeya, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkulożi kemm attiva kif ukoll mhux attiva ("rieqda"). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi eżaminazzjoni medika tal-pazjenti fid-dettall, bl-istorja tat-tuberkulożi jew esponimenti għal persuni b'tuberkulożi attiva li seta' kien hemm fil-passat, u terapija immunosoppressanti li nġatat fil-passat u/jew li tkun qiegħda tinghata. 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 jitnizzlu fuq il-kartuna ta' tfakkir għall-pazjent. Min jagħti l-mediċina huwa mfakkar fir-riskju ta' testijiet negattivi tal-ġilda għat-tuberkolina foloz, speċjalment f'pazjenti li huma morda serjament jew li għandhom immunità kompromessa.

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

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

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

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

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulosi għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel ma tinbeda l-kura bi Kromeya 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 riekda jew attiva, u li fil-każ tagħhom ma jistgħax jiġi kkonfermat jekk huma kura adegwata għaliha jew le.

Minkejja trattament profilattiku għat-tuberkulosi, kien hemm każijiet ta' riattivazzjoni tat-tuberkulosi f'pazjenti kkurati b'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 persisistenti, telf ta' muskoli/tnaqqis fil-piż, deni ta' grad baxx, telqa) ifegġu waqt jew wara t-terapija bi Kromeya.

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 jiehdu 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 diffikulta biex jiehdu n-nifs, u/jew ikollhom infiltrate fil-pulmun jew sintomi serji oħra ta' mard sistemiku flimkien ma jew mingħajr xokk, għandha tiġi kkunsidrata infezzjoni fungali invażiva u l-amministrazzjoni ta' Kromeya għandha tiġi mwaqqfa immedjatement. 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

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

Persuni li jgħorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura bi Kromeya għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal hafna xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata minn trattament ta' pazjenti li jgħorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata r-riattivazzjoni ta' l-HBV. Kromeya għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata supportiva f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV.

Effetti Newrologiċi

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

Reazzjonijiet allergiċi

Matul provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji b'adalimumab kienu rari. Reazzjonijiet allergiċi li m'humiex serji assoċjati ma' adalimumab, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Rapporti ta' reazzjonijiet allergiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati wara li jitiehed adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja oħra, it-tehid ta' Kromeya għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

Fi studju ta' 64 pazjent li jbatu minn artrite reumatika li kienu kkurati b'adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensitività eċċessiva imdewwa, tnaqqis tal-livelli ta' immunoglobuli, jew tibdil fin-numri ta' ċelloli effettivi T-, B-, NK-, monocistiċi /makrofagi, u newtrofil.

Tumuri malinni u disturbi li jaffetwaw it-tkattir tal-limfociti

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 ipparagunati ma' pazjenti kontrollati. Madanakollu, l-okkorrenza kienet rari. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, każijiet ta' lewkimja ġew irrappurtati 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 reumatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv hafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibilità ta' żvilupp ta' tumuri limfoma, lewkimja u tumuri malinni oħra f'pazjenti kkurati b'xi antagonist ta' TNF.

Ġew irrappurtati 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 wiehed u iehor nofs il-każijiet kienu limfomas. Il-każijiet l-oħra kienu tumuri malinni oħra u inkludew malinni rari li normalment jiġu assoċjati 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 hafna u ġeneralment tkun fatali. Xi whud minn dawn il-hepatosplenic T-cell lymphomas b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti żgħar adulti meta kienu qed jiġu 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 ttrattati b'Kromeya (ara sezzjoni 4.8).

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkomplet il-kura b'adalimumab f'pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni. Ghalhekk, wiehed ghandu joqghod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'Kromeya ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti kollha, b'mod speċjali daww il-pazjenti li jkollhom storja medika ta' kura immunosoppressiva estensiva, jew pazjenti li jbatu bil-psorijasi li jkollhom storja ta' kura PUVA, ghandhom jigu eżaminati qabel u matul il-kura b'Kromeya biex isir magħruf jekk ghandhomx kanċer tal-gilda li m'huwix 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 ta' antagonisti tat-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrapurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-ghonq, f'pazjenti kkurati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu hafna. Ghalhekk, ghandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuża kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li ghandhom riskju akbar ta' tumor malinn minhabba li jpejpu hafna.

Bl-informazzjoni kurrenti mhuwix magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jeffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li ghandhom kolite ulċerattiva u li ghandhom riskju akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (per eżempju pazjenti li kellhom kolite ulċerattiva għal-tul ta' żmien, jew kolangite bi sklerożi ewlenija), jew daww il-pazjenti li kellhom storja ta' displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira, ghandhom jigu ċekkjati għal displasja kull ċertu żmien qabel it-terapija u matul iż-żmien tal-mard tagħhom. Din l-evalwazzjoni ghandha tinkludi kolonoskopija u bijopsija skont rakkomandazzjonijiet lokali.

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrapurtati b'antagonisti tat-TNF. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu citopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrapurtati bi Kromeya. Il-pazjenti kollha ghandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demm (eż deni persistenti, tbeġil, ħruġ ta' demm, sforija) waqt li jkun qegħdin jirċievu Kromeya. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura bi Kromeya f'pazjenti li ġew kkonfermati li ghandhom abnormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

Tilqim

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

Hu rakkomandat 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 jkun qegħdin fuq il-kura b'adalimumab jistgħu jirċievu tilqim f'daqqa, minbarra vaċċini hajjin. Amministrazzjoni ta' vaċċini hajjin (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 kongestiva

Fi prova klinika li saret b'antagonist ta' TNF ieħor, ġie osservat li l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva marret għall-agħar, u li minhabba l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva żdiedu l-imwiet. Każi ta' fejn l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva marret għall-agħar ġew irrapurtati ukoll f'pazjenti li jirċievu adalimumab. Kromeya għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb hafifa (NYHA Klassi I/II). Kromeya huwa kontro-indikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb minn

moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). Il-kura bi Kromeya għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravawhom is-sintomi eżistenti ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

Proċessi awtoimmuni

Il-kura bi Kromeya 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 bi Kromeya, u jkun pożittiv għall-anti-korpi kontra DNA li hi *double stranded*, m'għandhiex tingħata aktar kura bi Kromeya (ara sezzjoni 4.8).

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

Fi studji kliniċi fejn intużaw flimkien anakinra u antagonist iehor ta' TNF, etanercept, ġew osservati infezzjonijiet serji, u ma kienx hemm zieda ta' xi benefiċċju kliniku meta pparagunat ma' l-ġhoti ta' etanercept wahdu. Minhabba n-natura ta' l-effetti avversi li ġew osservati bil-kura ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll ma' l-ġhoti ta' anakinra flimkien ma' antagonisti ta' TNF ohra. Għalhekk, l-ġhoti flimkien ta' nadalimumab u anakinra m'huwiex rrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ta' adalimumab ma' DMARDS bijoloġiċi ohra (e.ż. anakinra u abatacept) jew antagonisti ta' TNF ohra, mhux rrakkomandat fuq bażi ta' zieda possibbli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet ohra ta' potenzjal farmakoloġiku. (Ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

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 jiehru Kromeya, għandu jiġi monitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu l-azzjonijiet xierqa. L-esperjenza ta' sigurtà f'pazjenti li jiġu operati biex jinbidlulhom il-ġogi waqt li jkun qiegħdin 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' fibrozi u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurġika. Informazzjoni li għandna tura li adalimumab ma tikkagunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-aġħar, u lanqas ma tikkawżahom.

Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji (3.7%) f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena u kkurati b' adalimumab, kienet akbar għolja mill-frekwenza ta' infezzjonijiet f'pazjenti taħt il-65 sena (1.5%). Xi whud min dawn kellhom ukoll riżultat ta' fatalità. 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 ta' sodju (23 mg) f'kull doża ta' 0.8ml, jiġifieri jista jittqies bħala li ma fihx sodju.

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

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika, b'artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ u bl-artrite psorjatika li jiehdu adalimumab wahdu b'hal kura, kif ukoll f'dawk li jiehdu methotrexate flimkien ma' adalimumab. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat ma' l-użu ta' adalimumab wahdu b'hal kura. L-ġhoti 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-ġhoti flimkien ta' Kromeya ma anakinra mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 "L-ġhoti flimkien ta' DMARDS bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF").

L-ġhoti flimkien ta' Kromeya ma abatacept mhux rakkomandata (ara sezzjoni 4.4 "L-ġhoti flimkien ta' DMARDS bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF").

4.6 Fertilita, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

Numru kbir (madwar 2100) ta' tqaliet miġbura prospettivament esposti għal adalimumab li rriżultaw fi twelid haġ, b'riżultati magħrufa, inkluz aktar minn 1500 esposti matul l-ewwel trimestru, ma jindikax żieda fir-rata ta' malformazzjoni f'tarbija tat-twelid.

F'registru 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 magħġuri mat-twelid. Ir-rata ta' tqaliet li jintemmu b'għallinqas tarbija tat-twelid haġja wahda b'difett magħġuri 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 aġġustata 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 ta' data jista' jkollha impatt minhabba limitazzjonijiet metodoloġiċi tal-istudju, inkluz 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' teratoġenicità. Informazzjoni qabel il-prodott tpoġġa fuq is-suq dwar it-tossiċità wara t-twelid m'hix disponibbli (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba li adalimumab jimpedixxi t-TNF α , it-tehid 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' jaqşam il-plaċenta għal ġos-serum ta' trabi mwiela 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 haġ (eż. tilqim tal-BCG) fi trabi li ġew esposti għal adalimumab fil-guf, mhix rakkomandata sa 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' adalimumab fl-omm waqt it-tqala.

Treddigh

Informazzjoni limitata mil-litteratura ppubblikata tindika li adalimumab johroġ mal-halib tas-sider tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet baxxi hafna bil-preżenza ta' adalimumab fil-halib tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet ta' 0.1% sa 1% tal-livell tas-serum maternali. Meta jinghata mil-halq, il-proteini tal-immunoglobulina G jghaddu minn proteolizi intestinali u għandhom bijodisponibilità baxxa. Ma huwa mistenni ebda effett fuq trabi tat-twelid/tfal żgħar. Konsegwentament, Kromeya jista' jintuża matul it-treddigh .

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-hila biex issuq u thaddem magni

Kromeya jista' jkollu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista jkun hemm vertigo u ndeboliment fil-vista wara li tinghata Kromeya (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Studji klinici fuq pazjenti li jbatu minn hidradenite suppurativa f'din it-taqsimma huma inkluzi sempliċiment għal raġunijiet ta' sahha pubblika. Madanakollu, jekk jogħġbok innota li Kromeya la huwa mahsub lanqas mhu awtorizzat għal trattament ta' hidradenite suppurativa.

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adalimumab gie studjat f'9,506 pazjent fi provi piviali 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 taz-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartikulari taz-żagħżagħ jew artrite relatata mal-entesite) kif ukoll pazjenti li jbatu minn *axial spondyloarthritis* (infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwählu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *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 piviali kontrollati nvolvew 6,089 pazjent li kienu qeghdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qeghdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel ma' Kromeya, matul il-perijodu kontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-istudji piviali ma baqgħux jiehdu l-kura minhabba effetti avversi kien ta' 5.9% għall-pazjenti li kienu qeghdin jiehdu adalimumab u 5.4% għal pazjenti kkwati b'mod kontrollat.

L-aktar reazzjonijiet avversi li gew irrapurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nasofaringite, infezzjonijiet fin-naha ta' fuq tas-sistema respiratorja u sinožite), reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema, ħakk, emorraġija, uġigh jew nefha), uġigh ta' ras u uġigh muskolu-skelettriku.

Reazzjonijiet avversi serja, gew irrapurtati b' adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jeffetwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jeffetwa id-difiza tal-gisem kontra infezzjoni u kanċer.

Infezzjonijiet fatali u infezzjonijiet li jistgħu jpoġġu l-hajja fil-periklu, (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), riattivazzjoni tal-HBV u tumuri malinni ohra (li jinkludu lewkimja, limfoma u HSTCL) gew irrapurtati ukoll bl-użu ta' adalimumab.

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

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod generali, l-effetti avversi f'pazjenti pedjatriki 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 mnizzla skont il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza f'Tabella 6 hawn taht: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); u mhux magħrufa (li ma jistgħux jiġu kkalkulati mill-informazzjoni eżistenti). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji imnizzla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Ġew inkluzi l-effetti li deħru 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.

Tabella 6
Effetti mhux mixtieqa

Klassifika tas-Sistema 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, pnemonja, sinozite, farinigitte, rinofaringite u pnemonja 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, impetigini, fassite bin-nekrosi u ħruq ta' Sant'Antnin), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu herpes simplex, herpes fil-ħalq u infezzjonijiet fis-sniien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni tal-fungi fil-vulva u fil-vagina), 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-meningite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkułosi (li jinkludu coccidioidomycosis, histoplasmosis u infezzjoni tal-mycobacterium avium complex), infezzjonijiet tal-batterji, infezzjonijiet fl-ghajnejn,

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
		divertikulite ¹⁾
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma tal-ġilda tat-tip <i>basal cell</i> u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip <i>squamous</i>), 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 maghrufa	Limfoma tat-tip hepatosplenic T-cell ¹⁾ Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenja (li tinkludi newtrogenja u <i>agranulocytosis</i>), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, tromboċitopenija
	Mhux komuni	Purpura tromboċitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allergiji (li jinkludu l-allergija assoċjata ma' l-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarcoidosis ¹⁾ , infjammazzjoni vaskulari
	Rari	Anafilassi ¹⁾
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil-lipidi
	Komuni	<i>Hypokalaemia</i> , żieda fl-aċtu uriku, is-sodju fid-demem ikun anormali, ipokalcimija, iperglicemija, ipofosfatemija, deidratazzjoni

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li tinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqaq
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni hafna	Ugħigh 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 jeffettwaw il- <i>myelin</i> (bhal newrite fl-ghajnejn, sindromu ta' Guillain-Barré) ¹⁾
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Indeboliment tal-viżja, konguntivite, blefarite, nefha fl-ghajnejn
	Mhux komuni	Vizjoni doppja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	vertigo
	Mhux komuni	Telf tas-smigh, zanzin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb*	Komuni	takikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardiku ¹⁾ , thabbat irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva
	Rari	Attakk tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma ta' l-aorta, sadd fl-arterji, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali *	Komuni	Ażma, dispneja, sogħla
	Mhux komuni	Embolizmu fil-pulmun ¹⁾ , mard ta' l-interstizzju tal-pulmun, mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali ¹⁾

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi gastro-intestinali	Rari	Fibrozi tal-pulmun ¹⁾
	Komuni hafna	Ugħigh addominali, nawseja u rimettar
	Komuni	Emorragija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' reflux gastro-esofagali sindromu sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfaġja edima fil-wiċċ
Disturbi fil-fwied u fil-marrara*	Rari	Perforazzjoni tal-intestini ¹⁾
	Komuni hafna	Żieda fl-enzimi tal-fwied
	Mhux komuni	koleċistite u kolelitijasi, stejatozi tal-fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite riattivazzjoni tal-epatite B ¹⁾ epatite awtoimmuni ¹⁾
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux maghruf	Insuffiċjenza tal-fwied ¹⁾
	Komuni hafna	Raxx (li jinkludi raxx li jqaxxar il-ġilda),
	Komuni	Aggravar jew bidu ta' psoriazi (li jinkludu psoriazi tat tip palmoplantar pustular) ¹⁾ , urtikarja, tbejngil (li tinkludi l-purpura), dermatite (li tinkludi l-ekzema), onikoklasi, iperidrożisi, alopeċja ¹⁾ , ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq bil-lejl, marki fuq il-ġilda

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	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-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>	Komuni ħafna	Uġiġ muskolu-skeletrali
	Komuni	Spazmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal- <i>creatine phosphokinase</i> fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijolizi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindromu bħal ta' lupus ¹⁾
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	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 ta' l-injezzjoni (li tinkludi eritema fil-post ta' l-injezzjoni)
	Komuni	Uġiġ fis-sider, edima, deni ¹⁾
	Mhux komuni	Infjammazzjoni
Investigazzjonijiet *	Komuni	Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demm u fil-ħruġ tad-demm (li jinkludu zieda parzjali fil-hin ta' <i>thromboplastin</i> attiv), test pożittiv ta' autoantibody (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), zieda fil-blood lactate dehydrogenase
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet fi proċeduri	Komuni	Fejqa 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

Hidradenitis suppurativa

Il-profil tas-sigurtà għal pazjenti bi HS ttrattati bi adalimumab kull ġimgha kien konsistenti mal-profil tas- sigurtà magħrufa ta' adalimumab.

Uveite

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi mgħażula

Reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni

Fil-provi piviali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti kkurati b'adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorraġija, uġigh jew nefha), ipparagunati ma' 7.2% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-placebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-tehid tal-prodott mediċinali.

Infezzjonijiet

Fil-provi piviali 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-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'rinoфарингите, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, u sinużite. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura b'adalimumab wara li għadditilhom minn 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-placebo 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 għaw 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 jinvađu (eż. *histoplasmosis* mifruxa jew barra l-pulmun, *blastomycosis*, *coccidioidomycosis*, *pneumocystis*, *candidiasis aspergillosis* u *listeriosis*). Ħafna mil-każi ta' tuberkulosi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistgħu jirriflett u x-xegħla ta' mard riegħed.

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

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjenti pedjatriċi ta' eta' bejn is-sentejn u 17-il sena b'espōizzjoni ta' 655.6 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite). Madankollu, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjenti b'espōizzjoni 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' espōizzjoni 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'60 pazjent pedjatriku b'espōizzjoni ta' 58.4 snin ta' pazjenti waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite.

Matul il-fazijiet kontrollati ta' provi piviali ta' adalimumab fl-adulti li damu sejr in mill-inqas 12-il ġimgha fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jittwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorjasi, hidradenitis suppurativa, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-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'Kromeya, 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'hum iex melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta'

pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 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 1,000 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 wiehed jgħaqqad il-porzjonijiet kontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji *extension open-label* li ġew kompluti u daww li għadhom sejrin bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wiehed 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 wiehed u ieħor 8.5 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma hija ta' bejn wiehed u ieħor 9.6 kull 1,000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wiehed 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 ta' tumuri malinni, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, hija ta' bejn wiehed u ieħor 2.7 kull 1,000 sena ta' trattament ta' pazjenti. Ir-rati rrappurtati ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wiehed 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).

Antikorpi prodotti mill-ġisem għal kontrib stess

Fl-istudji ta' l-artrite rewmatika I-V, ġew ittestjati, f'diversi hinijiet, kampjuni tas-serum tal-pazjenti, biex jiġi determinat jekk kienx hemm anti-korpi pproċessati mill-ġisem għal kontrib stess. F'dawn il-provi, 11.9% tal-pazjenti kkurati b'adalimumab u 8.1% tal-pazjenti kkurati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew bl-livelli tal-anti-korpi anti-nukleari negattivi, irrapurtaw livelli pożittivi f'gimgha 24. Żewġ pazjenti minn 3441 li kienu kkurati b'adalimumab fl-istudji kollha ta' l-artrite rewmatika u artrite psorjatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindromu li jixbah lis-sindromu tal-lupus. Il-pazjenti mara 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-marra

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bil-artrite rewmatika u artrite psorjatika fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 104 gimghat, kien hemm żieda fil-livelli ta' l-ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'3.7% tal-pazjenti trattati b'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' $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'6.1% tal-pazjenti trattati b'adalimumab u 1.3% tal-pazjenti trattati bil-kontroll. Hafna miż-żidiet f'ALT sehhew waqt l-użu konkomitanti ma' methotrexate. Ma kien hemm l-ebda żieda fil-ALT ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 gimgha, kien hemm żieda fil-livelli ta' l-ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'0.9% tal-pazjenti trattati b'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 regimi ta' dożaġġ ta' manteniment irrangati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-bidu li wkoll kienet irrangata skont il-piż tal-ġisem sa 52 gimgha ta' trattament, kien hemm żidiet fl-

ALT ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'2.6% (5/192) tal-pazjenti li 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhew f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

Ebda elevazzjonijiet ta' ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ma sehhew fil-Fażi 3 ta' prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (dozi inizjali ta' 160 mg f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, segwiti minn 40 mg kull ġimgħa li jibdw 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhew f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6% tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

Fi provi kkontrollati ta' Kromeja (dozi inizjali ta' 80 mg f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdw fl-1 Ġimgħa) f'pazjenti b'uveite sa 80-il ġimgħa b'esponiment medjan ta' 166.5 ġiem u 105.0 ġurnata tal-pazjenti ttrattati b'Kromeja u tal-pazjenti ttrattati kkontrollati, rispettivament, elevazzjonijiet ta' ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhew f'2.4% tal-pazjenti ttrattati b'Kromeja u 2.4% tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

Fl-indikazzjonijiet kollha tal-provi kliniċi, pazjenti li kellhom zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomatiċi u f'hafna mill-każi ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruhha waqt li tkompla t-trattament. Għaldaqstant, wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq kien hemm ukoll rapporti ta' insuffiċjenza fil-fwied kif ukoll disturbi tal-fwied inqas severi li ristghu jiġru qabel l-insuffiċjenza fil-fwied b'hal epatite inkluz 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 mal-infezzjoni meta adalimumab kienet kkombinata ma' azathioprine/6-mercaptopurine meta mqabbla ma' adalimumab waħeda.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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' dozi ta' 10 mg/kg mġhotijin ġol-vini, li bejn wiehded u ieħor jiġu daqs 15-il darba id-doża rrakkomandata.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

Kromeja 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>.

Mod ta' kif jaħdem

Adalimumab jehel 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 jehlu li huma risponsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma' xi IC₅₀ ta' 0.1-0.2 nM).

Effetti farmakodinamiċi

Wara l-kura b' adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-fażi akuta ta' l-infjammazzjoni (proteina C-reactive (CRP) u r-rata ta' tagħqid ta' l-eritroċit (ESR)) u cytokines fis-serum (IL-6), meta pparagunat ma' linja bażi f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika. 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 nghata adalimumab. Generalment, il-pazjenti kkurati b' adalimumab hassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti jbatu min artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ, mill-marda ta' Crohn u kolite ulċerattiva 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' TNF α . Studji endoskopici tal-mukuża ta' l-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti kkurati b'adalimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite Reumatika

Adalimumab ġie evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite reumatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ġew studjati f'ħames studji każwali, u *double-blind* u b'kontrolli estensivi. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 120 xahar.

Studju RA I evalwa 271 pazjent li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena, ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas medicina wahda anti-reumatika li taffetwa l-proċess tal-mard u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'dozi minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgha, u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti minn 10 sa 25 mg fil-ġimgha. Dozi ta' 20, 40 jew 80 g ta' adalimumab jew placebo ingħataw ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

Studju RA II evalwa 544 pazjent li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena u li ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas medicina wahda anti-reumatika li taffetwa l-proċess tal-mard. Dozi ta' 20 u 40 mg ta' adalimumab ingħataw permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le, flimkien mal-placebo ġimgha iva u ġimgha le, jew kull ġimgha għal 26 ġimgha; il-placebo ingħata kull ġimgha għall-istess tul taż-żmien. Ma kienx permess it-tehid ta' medicini anti-reumatici oħra li taffetwa l-proċess tal-mard.

Studju RA III evalwa 619 pazjent li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena, u li kellhom rispons mhux effettiv meta ngħataw dozi ta' minn 12.5 sa 25 mg ta' methotrexate jew kienu intolleranti għal 10 mg ta' methotrexate fil-ġimgha. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Ta' l-ewwel grupp irċewew injezzjonijiet tal-placebo kull ġimgha għal 52 ġimgha. Tat-tieni grupp irċewew 20 mg ta' adalimumab kull ġimgha għal 52 ġimgha. Tat-tielet grupp irċewew 40 mg ta' adalimumab ġimgha iva u ġimgha le u injezzjonijiet tal-placebo ġimgha iva u ġimgha le. Wara li għaddew l-ewwel 52 ġimgha, 457 mill-pazjenti ħadu sehem fil-fażi ta' estenzjoni ta' l-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg adalimumab/MTX ġimgha iva u ġimgha le sa 10 snin.

Studju RA IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena. Il-pazjenti kienu jew ma jafux li qegħdin

jieħdu medicina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard , jew thallew ikomplu jieħdu t-terapija anti-rewmatologika 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-adoċ biex jieħdu jew 40 mg adalimumab jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

Studju RA V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite reumatika 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 hadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le/ terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg adalimumab mgħoti wahdu ġimgha iva u ġimgha le u methotrexate mgħoti wahdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite reumatika għal 104 ġimghat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimghat, 497 pazjent hadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju open-label fejn ġie amministrat 40 mg ta' adalimumab ġimgha iva u ġimgha 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' Ġimgha 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju RA V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f' Ġimgha 52. F' ġimgha 52, Studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-riżultati ta' l-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 ġimgha iva u ġimgha le huma mqassra f'Tabella 7.

Tabella 7 Risponsi għall-ACR fi Provi kontrollati bil-Placebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)

Rispons	Studju RA I ^{a**}		Studju RA II ^{a**}		Studju RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b n=113	Placebo/ 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 ġimgha, Studju RA II fis-26 ġimgha , u Studju RA III fl-24 u t-52 ġimgha

^b 40 mg adalimumab mgħotija ġimgha iva u ġimgha le

^c MTX = methotrexate

^{**}p < 0.01, adalimumab kontra l-placebo

Fl-Istudji RA minn I-IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' ġogi bl-uġiħ u minfuħa, l-istima ta' l-attività tal-mard u ta' l-uġiħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti ta' l-indiċi ta' dizabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u fis-26 ġimgha meta pparagunati mal-placebo. Fi Studju RA III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgha shaħ.

Fl-istudju RA III open-label fil-fazi ta' estenzjoni, hafna mill-pazjenti li kienu qed jirrispondu għal ACR baqghu jirrispondu meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 207 pazjenti li kienu randomizzati għal adalimumab 40mg ġimgha iva u ġimgha le, 114-il pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgha iva

u ġimgha 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 b'adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha 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' standard ta' kura, kienu statistikament aħjar b'mod sinifikanti f'dawn il-pazjenti, milli kienu f'pazjenti kkurati bil-placebo 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 ġimgha jew tnejn wara li nbdiet il-kura, meta pparagunati mal-placebo.

Fi Studju RA V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika li għada fil-bidu tagħha u li qatt ma ngehataw methotrexate, it-terapija kombinata b'adalimumabu methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikatament akbar f'Ġimgha 52, milli meta inghata methotrexate bhala kura waħdu u adalimumab bhala kura waħdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'Ġimgha 104 (ara Tabella 8).

Tabella 8
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						
Ġimgha 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Ġimgha 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
Ġimgha 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
Ġimgha 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Ġimgha 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Ġimgha 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 <i>U Mann-Whitney</i>. b. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u Humira u methotrexate mgħotija flimkien bi-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i>. c. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i>.						

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 magħzula b'mod każwali għal Humira 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, 170 pazjent komplew fuq Humira 40 mg ġimgha iva u ġimgha 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'ġimgha 52, 42.9% tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate laħqu titjib kliniku ($\text{DAS28 (CRP)} < 2.6$) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċewew kura b'methotrexate waħdu bhala kura u 23.4% li rċewew adalimumab waħdu bhala kura. It-terapija kombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ($p < 0.001$) u adalimumab mogħti waħdu bhala kura ($p < 0.001$) fit-tilhiq ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanostikati b'artrite reumatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaž-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili ($p=0.447$). Minn 342 sugġetti li oriġinarjament kienu magħzula b'mod każwali għal monoterapija bi adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab /methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label, 171

sugġetti temmew 10 snin ta' trattament b'adalimumab. Fost dawn, 109 sugġetti (63.7%) kienu rrapportati 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 nġataw adalimumab/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu methotrexate wahdu (ara Tabella 9).

Fil-fażi ta' estensjoni tal-istudju RA III *open-label*, 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-ghaxar 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 9
Tibdil Medju Radjografiku fuq perjodu ta' 12 –il xahar fi Studju RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX X 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95% Intervall ta' Konfidenza ^b)	Valur-p
Punteġġ Totali <i>Sharp</i>	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001 ^c
Punteġġ ta' l- 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

^amethotrexate

^b95% intervall ta' konfidenza għad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.

^cIbbażat fuq analizi tar-rank.

^dTnaqqis 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 10).

Tabella 10
Tibdil Medju Radjografiku f'Gimgha 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
Puntegġ Totali <i>Sharp</i>	5.7 (4.2-7.3)	3.0 (1.7-4.3)	1.3 (0.5-2.1)	< 0.001	0.0020	< 0.001
Puntegġ ta' l- 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
Puntegġ 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 wahdu 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 wahdu 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 wahdu u methotrexate wahdu bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

Wara kura ta' 52 ġimgha u ta' 104 ġimghat, il-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-Puntegġ Totali *Sharp* ≤ 0.5) kien sinifikament oghla bit-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' kura b' methotrexate wahdu (37.4% u 33.5% rispettivament, $p < 0.001$) u kura b' adalimumab wahdu (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-Puntegġ Totali *Sharp* modifikati kien 10.8, 9.2 u 3.9 fil-pazjenti li originarjament 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' hajja u funzjoni fizika

Il-kwalità ta' hajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fizika, li f' ġimgha 52 fi Studju RA III kienet skop primarju speċifikat minn qabel, giet stimata permezz ta' l-indiċi ta' dizabilità tal-kwestjunarju li jassessja s-saħħa (HAQ) fl-erba' provi originali adegwati u kontrollati hafna 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' dizabilità ta' l-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-placebo, u fi Studju RA II ġara l-isetss f' ġimgha 52. Riżultati ta' l-istharrig 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 fiziku (PCS), kif ukoll punti li huma statistikament sinifikanti fid-dominju ta' l-uġigh u l-vitalità għad-doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha 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, hafna mis-sugġetti kellhom titjib fil-funzjoni fizika u t-titjib gie mantenut waqt li tkompletat il-kura matul ġimgha 520 (120 xahar) tal-kura *open-label*. It-titjib fil-kwalità ta' hajja gie mkejjel sa Ġimgha 156 (36 xahar) u dan it-titjib gie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju RA V, it-titjib fl-indiċi ta' dizabilità HAQ u fil-komponent fiziku ta' l-SF 36 wera titjib akbar ($p < 0.001$) għat-terapija kombinata ta' adalimumab/Humira/methotrexate versu l-kura b' methotrexate u l-kura b' adalimumab wahdu f' ġimgha 52, liema titjib baqa' mantenut matul Ġimgha

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

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ (JIA)

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ (pJIA)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati f'zewgt studji (pJIA I and II) fi tfal b'artrite poliartikulari attiva jew artrite raffa idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, u li kellhom varjeta ta' bidu ta' JIA (l-aktar frekwenti fattur reumatologiku 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 imqassma f'zewgt gruppi, daww ikkurati b'MTX (methotrexate) u daww li mhux trattati b'MTX (non-MTX). Il-pazjenti li kienu fit-taqsim ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill-anqas ġimghatejn qabel l-amministrazzjoni tal-medicina ta' l-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dozi stabbli ta' NSAIDs u jew prednisolone (≤ 0.2 mg/kg/gurnata jew massimu ta' 10 mg/gurnata). Fil-fażi OL LI kull pazjent ircieva 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le għal 16 il-ġimgha. L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u dozi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL LI ġew ipprezentati f'Tabella 11.

Tabella 11

L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u doži minimi, medji u massimi li nghataw waqt il-fażi OL LI

Grupp ta' età	Numru ta' pazjenti f'linja bażi n (%)	Doži 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'gimgha 16 kienu eligibbli biex jiġu mqassma b'addoċ fil-fażi *double blind* (DB) u jirċievu adalimumab 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg, jew placebo gimgha iva u gimgha le għal 32 gimgha oħra jew sakemm il-marda tmur għal-agħar. Il-kriterji li jiddefinixxu li l-marda tmur għal-agħar huma li tmur lura b' $\geq 30\%$ mill linja bażi f' ≥ 3 minn 6 kriterji prinċipali ta' ACR pedjatriki ≥ 2 ġogi attivi, u titjib ta' $> 30\%$ f'mhux aktar minn 1 minn 6 kriterji. Wara 32 gimgha jew meta il-marda tmur għal-agħar, il-pazjenti kienu eligibblisabiex jidhlu fil-fażi estensiva *open label*.

Tabella 12

Rispons PedACR 30 fl-istudju JIA

Taqsisma	MTX		Minghajr MTX	
Fażi				
OL-LI 16 il-gimgha				
Ped ACR 30 rispons (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Riżultati ta' effikaċja				
Double blind ta' 32 gimgha	Adalimumab (N = 38)	Placebo (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Il-marda tmur għal aghar fl-ahhar ta' 32 gimgha ^a (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37) ^b	43.3% (13/30)	71.4% (20/28) ^c
Zmien medju biex il-marda tmur għal aghar	>32 gimgha	20 gimgha	>32 gimgha	14-il gimgha

^a Rispons Ped ACR 30/50/70 f'gimgha 48 kien wisq akbar minn dak ta' pazjenti kkurati bil-placebo

^b p = 0.015

^c p = 0.031

Fost dawk li rrispondu f'gimgha 16 (n=144), ir-rispons pedjatriku ACR 30/50/70/90 kien miżmum sa sitt snin fil-fażi OLE f'pazjenti li rċewew adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il suġġett, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja bażi ta' l-età ta' bejn l-4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja bażi ta' l-età ta' bejn it-13 u 17-il sena kienu 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 wahdu. Meta tkkunsidra dawn ir-riżultati, Kromeya hu rrakomandat biex jiġi użat flimkien ma MTX, u użat wahdu f'pazjenti li ma jistgħux jiehdu MTX (ara sezzjoni 4.2).

pJIA II

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju tat-tip multicentriku 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 JIA moderata jew qawwija. Il-pazjenti rċewew 24 mg/m² tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 20mg gimgha iva u gimgha le bħala doża wahda mogħtija taht

il-gilda għal tal-anqas 24 ġimgħa. Matul dan l-istudju hafna mill-pazjenti użaw MTX fl-istess hin, b'inqas rapporti li użaw kortikosteroidi jew NSAIDs.

F'ġimgħa 12 u ġimgħa 24, ir-rispons PedACR30 kien ta' 93.5% u 90.0% rispettivament meta intużat 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'kolloxx 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 multicentru, 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/m² tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg, jew placebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 12-il ġimgħa. Il-perijodu *double-blind* huwa segwit mill-perijodu *open-label* (OL) fejn il-pazjenti rċevew 24 mg/m² (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija taħt il-gilda sa 192 ġimgħa oħra. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mill-linja bażi sa ġimgħa 12 fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite (nefha mhux minhabba sfigurarazzjoni jew ġogi li madhomx jiċċaqalqu flimkien ma' wġiġh u/jew sensitività), li kien milhuq 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-placebo. Titjib fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite kien mantenut waqt il-perijodu OL fil-ġimgħa 156 għall-26 minn 31 (84%) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqa' fl-istudju. Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, il-magġoranza tal-pazjenti wrew titjib kliniku fil-puntu tat-tmiem sekondarju bhal numru ta' siti ta' entestje, għadd ta' ġogi sensittivi (TJC), għadd ta' ġogi minfuħa (SJC), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Spondiloartrite assjali

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

It-tehid ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le kien stimat fi 393 pazjent f'zewġ studji *double-blind*, kontrollati bil-placebo li hadu 24 ġimgħa u li saru b'ordni addoċ fuq pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaxxlu flimkien (ankylosing spondylitis) (il-punt medju tal-linja bażi ta' l-attività tal-mard [l-Indiċi ta' l-Attività tal-Mard Ankylosing Spondylitis (BASDAI)] kien 6.3 fil-grupp kollha) li ma kellhomx rispons adegwata għat-terapija konvenzjonali. Disgħa u sebghin (20.1%) pazjent ġew ikkurati flimkien ma' mediċini anti-rewmatici li li jaffettwaw il-proċess tal-marda, u 37 (9.4%) pazjent flimkien ma' glukokortikoidi. Il-perijodu *blinded* ġie segwit b'perijodu *open-label*, li matulu l-pazjenti rċevew 40 mg adalimumab taħt il-gilda 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 hrug kmieni *open-label* taħt il-gilda 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 jitwaxxlu flimkien (ankylosing spondylitis) f'pazjenti kkurati b' adalimumab, meta pparagunat mal-placebo. Rispons sinifikanti ġie osservat l-ewwel f'ġimgħa 2 u nżamm tul 24 ġimgħa (Tabella 13).

Tabella 13
Risponsi tal-effikaċja fi Studju AS bil-Plaċebo b'hal kontroll – Studju I
Tnaqqis f'sinjali u sintomi

Rispons	Plaċebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 20		
Ġimgha 2	16%	42%***
Ġimgha 12	21%	58%***
Ġimgha 24	19%	51%***
ASAS 50		
Ġimgha 2	3%	16%***
Ġimgha 12	10%	38%***
Ġimgha 24	11%	35%***
ASAS 70		
Ġimgha 2	0%	7%**
Ġimgha 12	5%	23%***
Ġimgha 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Ġimgha 2	4%	20%***
Ġimgha 12	16%	45%***
Ġimgha 24	15%	42%***

***, ** Statistika sinifikanti f'p < 0.001, <0.01 għall-paragun kollha bejn adalimumab u l-plaċebo f'ġimghat 2, 12 u 24

^a Stima f'*Ankylosing Spondylitis*

^b Indici tal-Attività tal-Mard Bath *Ankylosing Spondylitis*

Pazjenti kkurati b'adalimumab kellhom titjib akbar sinifikanti f'ġimgha 12, li nżamm tul ġimgha 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 jivvahnli flimkien (*ankylosing spondylitis*).

Axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'zewġ studji *randomised*, *double-blind* ikkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti b'spondyloarthritis axjali mhux radjografika (nr-axSpA). Studju nr-axSpA I evalwa pazjenti b'nr-axSpA attiv. L-istudju nr-axSpA II kien studju ta' rtirar 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 ġimgha iva u ohra ġie evalwat f'185 pazjent fi studju *double-blind* ikkontrollat wiehed bil-plaċebo ta' 12-il ġimgha f'pazjenti b'nr-axSpA attiv (punteġġ medju ta' linja bażi ta' attività ta' mard [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Indici 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 hin b'medicini anti-rewmatici 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 rċievu 40 mg adalimumab taht il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le sa 144 ġimgha addizzjonali. Ir-riżultati ta' ġimgha 12 wrew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA attiva f'pazjenti kkurati b'adalimumab meta mqabbla mal-plaċebo (Tabella 14).

Tabella 14
Risponsi tal-effikaċġa fi studju nr-axSpA I bil-plaċebo bħala kontroll

Rispons <i>double-blind</i> f'gimgha 12	Plaċebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS titjin parzjali kliniku	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0.3	-1.0***
ASDAS marda inattiva	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0.3	-4.7***
SPARCC MRI ġogi sakroiljaċi ^{d,i}	-0.6	-3.2**
SPARCC spinaMRI ^{d,j}	-0.2	-1.8**

^a Valutazzjonijiet tas-Socjetà Internazzjonali dwar l-Ispondiloartrite

^b Indici tal-Attività tal-Mard *Bath Ankylosing Spondylitis*

^c Puntegġ tal-Attività tal-Marda *Ankylosing Spondylitis*

^d Bidla medja mil-linja bażi

^e n=91 plaċebo u n=87 adalimumab

^f Proteina C-reattiva b'sensittività għolja (mg/L)

^g n=73 plaċebo u n=70 adalimumab

^h Konsorzju tal-Kanada għar-riċerka tal-Ispondiloartrite

ⁱ n= 84 plaċebo u adalimumab

^j n= 82 plaċebo u n=85 adalimumab

***, **, * Statistika 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 gimgha 156.

Inibizzjoni ta' infjammazzjoni

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

Kwalità tal-hajja u funzjoni fiżika

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

Studju nr-axSpA II

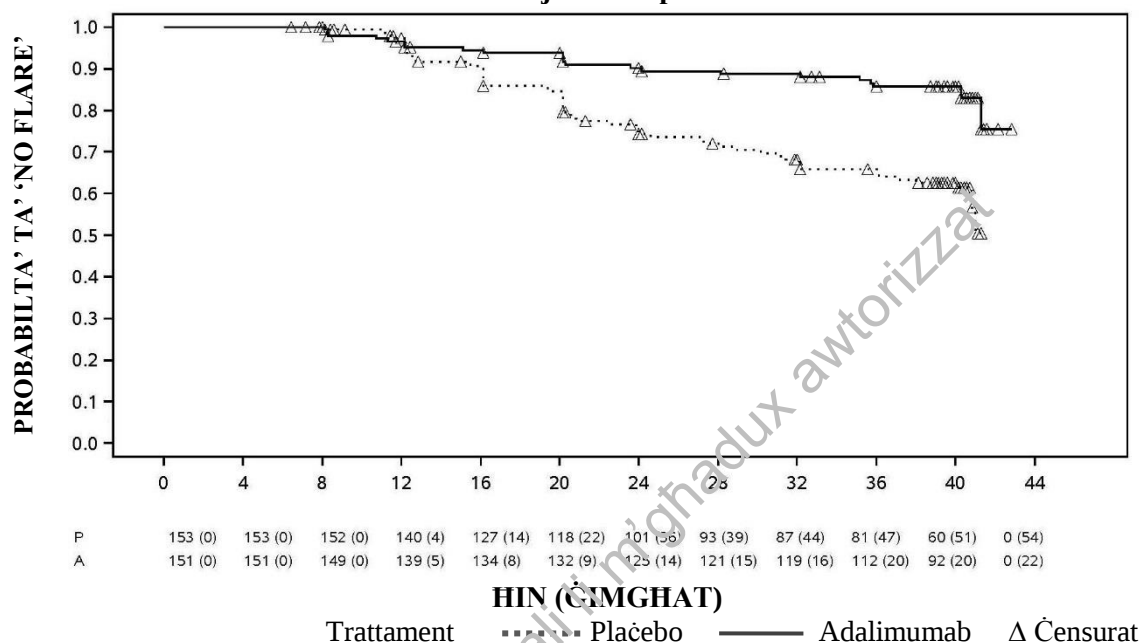
673 pazjent b'attività nr-axSpA (attività medja tal-marda bażika [BASDAI] kienet ta' 7.0) li kellhom rispons inadegwat għal ≥ 2 NSAIDs, jew intolleranza għal jew kontraindikazzjoni għal NSAIDs irregjistrati fil-perjodu *open-label* ta' Studju nr-axSpA II li matulu rċevew adalimumab 40 mg eow għal 28 gimgha.

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 gimgha (N = 305) (ASDAS <1.3 fil-gimgha 16, 20, 24 u 28) matul il-perjodu *open-label* kienu mbagħad 'randomised' biex jirċievu jew kura kontinwa b'adalimumab 40 mg eow N=152) jew plaċebo (N=153)

ghal perjodu ta' 40 ġimgha addizzjonali f'perjodu double-blind ikkontrollat bi placebo (tul totali ta' studju ta' 68 ġimgha). Is-suġġetti li ħarġu matul il-perjodu double-blind inghataw terapija ta' salvataġġ ta' adalimumab 40 mg eow għal mill-inqas 12-il ġimgha.

L-*'endpoint'* ta' l-effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx flare sal-ġimgha 68 tal-istudju. Flare kien definit bħala ASDAS ≥ 2.1 f'żewġ żjarat konsekuttivi erba 'ġimghat' il bogħod minn xulxin. Proporzjon akbar ta' pazjenti fuq adalimumab ma kellhom l-ebda marda flare matul il-perjodu double-blind, meta mqabbel ma' daww fuq placebo (70.4% kontra 47.1%, $p < 0.001$) (Figura 1).

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



Nota: P = Placebo (numru f'Riskju (flared)); A = Adalimumab (numru f'riskju (flared)).

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

Sal-ġimgha 68, pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwa b'Kromeya wrew titjib statistikament sinifil anti akbar tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA meta mqabbla ma' pazjenti allokat għal irtirar ta' trattament matul il-perjodu double-blind tal-istudju (Tabella 15).

Tabella 15

Ir-rispons tal-effikaċja fil-perjodu tal-placebo bħala kontroll għall-istudju nr-axSpA II

Double-blind Rispons f'Ġimgha 68	Placebo 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-Socjeta Internazzjonali tal-ISpondiloArtrite

^b Il-linja bażi hija definita bħala linja bażi open label meta l-pazjenti għandhom mard attiv.

^c Punteġġ tal-Attività ta' Ankylosing Spondylitis Disease

^d Flare parzjali huwa definit bħala ASDAS ≥ 1.3 izda < 2.1 at 2 żjarat konsekuttivi.

***, ** Statistika sinifikanti f'p <0.001 u <0.01, rispettivament, għall-paraguni kollha bejn adalimumab u placebo.

Artrite Psorjatika

It-tehdid ta' 40 mg adalimumab għimgha iva u għimgha le gie studjat f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika attiva minn moderata sa severa f'żewġ studji kontrollati bil-placebo, Studji PsA I u II. Studju PsA I li dam 24 għimgha, tratta 313 pazjent adult li kellhom rispons mhux adegwat għall-kura b'medicina anti-infjammatorja mhux steroidi, u minn dawn, bejn wiehied u iehor 50% kienu qegħdin jiehdu methotrexate. Studju PsA II li dam 12 -il għimgha, 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 inghatat doża ta' 40 mg adalimumab għimgha iva u għimgha le.

Minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti studjati, m'hemmx biżżejjed evidenza fuq l-effikaċja ta' Kromeya f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika li tixbah lill-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwählhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

Tabella 16
Rispons għall-ACR fi studji tal-artrite psorjatika kontrollati bil-placebo
(persentaġġ ta' pazjenti)

Rispons	Studju PsA I		Studju PsA II	
	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
Gimgha 12	14%	58%***	16%	39%*
Gimgha 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Gimgha 12	4%	36%***	2%	25%***
Gimgha 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Gimgha 12	1%	20%***	0%	14%*
Gimgha 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** p < 0.001 għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-placebo

* p < 0.05 f'għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-placebo

N/A ma japplikax

Ir-risponsi għall-ACR fi Studju PsA I kienu simili kemm flimkien mal-kura b'methotrexate, kif ukoll minghajrha. Fl-istudju ta' estensjoni *open-label*, ir-risponsi għall-ACR ġew mantenuti sa 136 għimgha.

Fl-istudji tal-artrite psorjatika, saret stima tat-tibdil radjografiku. Inthadu radjografi tal-idejn, tal-polz, u tas-saqajn fil-linja bażi u f'gimgha 24 matul il-perijodu *double-blind* meta l-pazjenti kienu qegħdin jingħataw adalimumab jew il-placebo, u f'gimgha 48 meta l-pazjenti kollha kienu qegħdin jingħataw adalimumab *open-label*. Gie użat il-Puntegġ Totali *Sharp* immodifikat (mTSS), li nkluda l-ġogi tat-tarf ta' bejn il-falangji (jiġifieri mhux identiku għat-TSS użat fil-każ tal-artrite reumatika).

Il-kura b'adalimumab naqqset ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-ġogi periferali meta mqabbla mal-kura bil-placebo, kif imkejla mit-tibdil li kien hemm mil-linja bażi fil-puntegġ mTSS (medja ± SD) 0.8 ± 2.5 fil-grupp tal-placebo (f'gimgha 24) meta mqabbel ma' 0.0 ± 1.9 (p<0.001) fil-grupp ta' adalimumab (f'gimgha 48).

Fil-każ ta' suġġetti kkurati b'adalimumab li ma wrew l-ebda progress radjografiku mil-linja bażi sa gimgha 48 (n=102), 84% baqghu ma urew l-ebda progress radjografiku matul 144 gimgha ta' kura. F'gimgha 24, pazjenti kkurati b'adalimumab urew titjib fil-funzjoni fiżika li hu statistikament sinifikanti, kif imkejjel minn HAQ u mill-Istharrig tas-Sahha fil-Forma l-Qasira (SF 36) meta mqabbla

ma' daww ikkurati bil-plaċebo. It-titjib fil-funzjoni fizika tkompla matul l-estensjoni *open-label* sa ġimgha 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 ($\geq 10\%$ 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 irċewew 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 hin 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 1,212 pazjent fi tliet perijodi ta' kura. F'perijodu A, il-pazjenti rċewew il-plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le li bdiet tinghata wara li għaddiet ġimgha mid-doża inizjali. Wara 16-il ġimgha ta' terapija, daww il-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' mill-inqas 75 (titjib fir-risultat ta' l-PASI ta' mill-inqas 75% relatat mal-linja bażi), għaddew għal perijodu B u bdew jirċievu 40 mg adalimumab *open-label* ġimgha iva u ġimgha le. Pazjenti li f'ġimgha 33 żammew rispons ta' l-PASI ta' ≥ 75 u li oriġinarjament kienu ġew magħżula b'ordni addoċċ biex jirċievu kura attiva f'Perijodu A, reġġu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'perijodu C biex jirċievu 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le jew il-plaċebo għal 19-il ġimgha oħra. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-risultat tal-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja bażi ta' l-Istima Ġenerali tat-Tabib (PGA) varjat minn "moderat" (53% tas-sugġetti li ġew inklużi) għal "sever" (41%) għal "sever hafna" (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 rċewew il-plaċebo, doża inizjali ta' 7.5 mg MTX segwita b'żieda fid-dożi sa ġimgha 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le (li bdiet tinghata ġimgha wara li nġatat id-doża inizjali) għal 16-il ġimgha. M'hemmx informazzjoni disponibbli li tipparaguna adalimumab u MTX wara 16-il ġimgha ta' terapija. Pazjenti li rċewew MTX li kellhom rispons ta' l-PASI ta' ≥ 50 f'ġimgha 8 u/jew ġimgha 12 ma rċewewx aktar dożi miżjuda. Fil-gruppi kollha ta' kura, il-linja bażi medja tar-risultat ta' l-PASI kienet ta' 19.7 u l-linja bażi tar-risultat PGA varjat minn "hafif" (<1%) għal "moderat" (48%) għal "sever" (46%) għal "sever hafna" (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 inghata għal mill-inqas 108 ġimghat addizzjonali.

Fl-istudji tal-Psorijasi I u II, l-iskop primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li rnexxielhom jilhq rispons tal-PASI ta' 75 mil-linja bażi f'ġimgha 16 (ara Tabelli 17 u 18).

Tabella 17
Studju Ps I (REVEAL) -Risultati ta' effikaċja f'16-il Ġimgha

	Plaċebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg eow N=814 n (%)
$\geq$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 ta' l-PASI ta' 75 ġie kkalkulat bħala rata rranġata skont iċ-ċentru		
^b p<0.001, adalimumab kontra l-plaċebo		

Tabella 18
Studju Ps II (CHAMPION) - Riżultati ta' Effikaċja f'ġimgha 16

	Plaċebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg eow 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 Psorijasi I, 28% tal-pazjenti li kellhom rispons għal PASI 75 u regħhu ġew magħzula b'ordni addoċċ f'ġimgha 33 meta mqabbla ma' 5% li komplew jirċievu adalimumab, p<0.001, esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (riżultat ta' PASI wara ġimgha 33 u f'ġimgha 52 jew qabelha li rriżulta f'rispons ta' PASI ta' <50 relatat mal-linja bazi b'żieda minima ta' 6 punti fir-riżultat tal-PASI relattiv ma' Ġimgha 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li intgħazlu b'ordni addoċċ biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad ġew miktuba fil-prova ta' estensjoni open-label, 38% (25/66) u 55% (36/66) regħhu laħqu rispons tal-PASI ta' 75 wara 12 u 24 ġimgha ta' kura għal darba ohra, rispettivament.

Fl-Istudju tal-Psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons għal PASI 75 f'ġimgha 16 u ġimgha 33 ingħataw terapija kontinwa b'adalimumab għal 52 ġimgha, u komplew jingħataw adalimumab fil-prova ta' estensjoni *open-label*. Wara l-perjodu addizzjonali ta' 108 ġimghat ta' terapija *open-label* (total ta' 160 ġimgha 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 ġimghat addizzjonali ta' terapija *open-label* (total ta' 160 ġimgha), f'analizi il-pazjenti kollha li ma baqghux jipparteċipaw fl-istudju minhabba li esperjenzaw effetti avversi jew minhabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li żiedu l-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, wara 108 ġimghat addizzjonali ta' terapija *open-label* (total ta' 160 ġimghat).

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 regħhu tfaċċaw sintomi tal-Psorijasi, u l-perjodu medju ta' żmien li għadda sakemm regħhu tfaċċaw is-sintomi (is-sintomi marru lura għal "moderat" jew aghar 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 reggħet inbdiet il-kura, kellhom PGA mingħajr rispons jew b'rispons minimu wara 16-il ġimgha minn meta reggħet inbdiet il-kura, irrispettivament minn jekk dawn il-pazjenti regghux 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 reggħet inbdiet il-kura gie osservat profil ta' sigurtà simili għal dak li gie orsservat qabel ma twaqqfet il-kura.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bazi f'ġimgha 16 meta mqabbel mal-plaċebo (Studji I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fl-DLQI (Indiċi tad-Dermatologija dwar il-Kwalità ta' Hajja). Fi studju I, it-titjib fir-riżultati tal-komponent fiziku u mentali fil-qosor tal-SF-36 kien sinifikanti ukoll meta mqabbel mal-plaċebo.

Fi studju ta' estensjoni open-label, li sar ghal pazjenti li ziedu d-doża minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 40 mg fil-ġimgħa minhabba rispons ta' l-PASI taht il-50% 26.4% tal-pazjenti kisbu rispons ta' PASI 75 f' ġimgħa 12 u 24, rispettivament.

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

Fl-istudju Psorjasi IV ġew mqabbla l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ma' plaċebo f' 217 pazjent adult b' psorjasi tad-dwiefer moderata għal severa. Il-pazjenti irċievew doża tal-bidu ta' 80mg adalimumab segwit 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 19). Adalimumab wera benefiċċju fit-trattament f' pazjenti b' psorjasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involviment tal-ġilda ($BSA \geq 10\%$ (60% tal-pazjenti) u $BSA < 10\%$ u $\geq 5\%$ (40% tal-pazjenti)).

Tabella 19
Ps Studju IV Riżultati tal-effikaċja wara 16, 26 u 52 ġimgħa

Punt ta' Tmim	16-il Ġimgħa bi plaċebo bħala kontroll		26 Ġimgħa bi plaċebobħala kontroll		52 Ġimgħa open-label
	Plaċebo N=108	Adalimumab 40 mg eow N=109	Plaċebo N=108	Adalimumab 40 mg kull eow N=109	Adalimumab 40 mg kull eow N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0	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 perċentwal 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.

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' $PGA \geq 4$ jew $> 20\%$ BSA jew $> 10\%$ involviment ta' BSA b' leżjonijiet hoxnin hafna jew $PASI \geq 20$ jew ≥ 10 bi klinikament rilevanti involviment tal-wieċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn) li ma kienux ikkontrollati b' mod adegwat b' terapija topika u hejloterapija jew fototerapija.

Pazjenti rċevew adalimumab 0.8 mg/kg eow (sa 40mg), 0.4 mg/kg eow (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 nġhataw adalimumab 0.8 mg/kg kellhom rispons pożittivi tal-effikaċja (eż, PASI 75) milli daww każwali għal 0.4 mg/kg eow jew MTX.

Tabella 20: Riżultati tal-effikaċja tal-psorjasi tal-plakka pedjatrika f'gimgha 16

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0.8mg/kg eow 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 gimgha u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA mill-inqas 2 gradi). Pazjenti kienu mgħotija mill-ġdid it-trattament ta' adalimumab 0.8 mg/kg eow għal 16-il gimgha oħra u r-rati ta' rispons li kienu osservati matul it-trattament kienu simili għall-perjodu precedent ta' *double-blind*: PASI 75 rispons ta' 78.9% (15 minn 19-il suġġett) u PGA xejn jew minimali ta' 52.6% (10 minn 19-il suġġett).

Fil-perjodu open-label tal-istudju, ir-rispons xejn jew minimali ta' PASI 75 u PGA inżammu għal 52 gimgha oħra bl-ebda sejbiet godda għas-sigurtà.

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 ta' *Crohn* attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' *Crohn* (CDAI) ≥ 220 u ≤ 450) fi studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo, li saru b'ordni addoċċ. Dozi stabbli ta' *aminosalicylates*, kortikosteroidi, u/jew aġenti immunomodulatorji mittieħda fl-istess waqt, kienu permessi u 80% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il-medicini.

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 qeghdin jiehdu l-kura; plaċebo f'gimghat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2, 80 mg f'gimgha 0 u 40 mg f'gimgha 2, u 40 mg f'gimgha 0 u 20 mg f'gimgha 2. Fi studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqghu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2 jew plaċebo f'gimghat 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew esklużi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

Il-fatt jekk ġiex marċenut it-titjib kliniku ġie evalwat fi studju CD III (CHARM). Fi studju CD III, 854 pazjent irċevew 80 mg f'gimgha 0 u 40 mg f'gimgha 2, *open label*. F'gimgha 4, il-pazjenti ġew imqassma bl-addoċċ biex jingħataw 40 mg gimgha iva u gimgha 1e, 40 mg kull gimgha, jew plaċebo għal tul ta' studju totali ta' 56 gimgha. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f'CDAI ≥ 70) f'gimgha 4 ġew isseparati minn mal-oħrajn u ġew analizzati separatament minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'gimgha 4. It-tnaqqis tal-corticosteroid ftit ftit sakemm jitwaqqaf totalment, kien permess wara gimgha 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 hadu infliximab			Studju CD II: Pazjenti li kienu diġà hadu 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
Ġimgha 4					
Titjib kliniku	12%	24%	36%*	7%	21%*
Rispons kliniku (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Il-valuri-p kollha huma paragoni 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 milhuqa sa ġimgha 8 u fil-grupp tal-160/80 mg, l-effetti avversi ġew innutati b'mod aktar frekwenti.

Fi studju CD III, f'ġimgha 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analizi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'ġimgha 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 24.

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

In-numru ta' każijiet li kienu jehtieġu li jnorrju l-isptar jew jiġu operati naqas b'mod statistikament sinifikanti meta adalimumab kien imqabbel mal-plaċebo f'ġimgha 56.

Tabella 22
Iż-żamma tat-titjib kliniku u tar-rispons
(persentaġġ ta' pazjenti)

	Plaċebo	40 mg Adalimumab ġimgha iva u ġimgha le	40 mg Adalimumab kull ġimgha
Ġimgha 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)**
Ġimgha 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-placebo

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

^a Minn dawk li jirċievu l-kortikosteroidi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'gimgha 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw adalimumab biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa gimgha 12 meta komparati ma' 30% ta' pazjenti li jirċievu l-placebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi whud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa gimgha 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla sa gimgha 12. Terapija li tkomplet wara gimgha 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-fejqa kliniku tagħhom. Ir-rispons kliniku (CR-100) kien mantenut f'102 u 233 pazjent, rispettivament.

Kwalità ta' Hajja

Fi studju CD I u studju CD II, f'gimgha 4, gie milhuq riżultat totali li wera titjil 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 addoċ u ngħataw 80/40 mg u 160/80 mg adalimumab meta mqabbel mal-placebo, u dan deher f'gimghat 26 u 56 fi studju CD III, kif ukoll fil-gruppi tal-kura b'adalimumab meta mqabbla mal-grupp tal-placebo.

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

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multicentrali, 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 sugġetti pedjatriċi li għandhom bejn 6 u 17 (inkluz)-il sena, bil-marda *Crohn* (CD) moderata sa severa definita b'hala riżultat tal-Indiċi tal-Attività tal-marda ta' *Crohn* fit-tfal (PCDAI) > 30 . F'dawn is-sugġetti, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluz kortikosteroidi u/jew immunomodulator) għal CD. Is-sugġetti setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kienx jittolleraw infliximab.

Is-sugġetti kollha ngħataw kura tal-bidu *open-label* b'doża fuq bażi tal-linja bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom: 160 mg f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2 għal sugġetti ≥ 40 kg, u 80 mg u 40 mg, rispettivament, għal sugġetti < 40 kg.

F'gimgha 4, is-sugġetti 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 25.

Tabella 23
Reġim ta' manteniment

Piż tal-pazjent	Doża baxxa	Doża standard
< 40 kg	10 mg eow	20 mg eow
≥ 40 kg	20 mg eow	40 mg eow

Riżultati tal-Effikaċja Il-punt tat-tmiem primarju kien il-qlib għall-ahjar fl-istat kliniku f'gimgha 26, definit b'hala riżultat tal-PCDAI $\square 10$.

Ir-rati tal-qlib għall-ahjar fl-istat kliniku u r-rispons kliniku (definit b'hala tnaqqis fir-riżultat tal-PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mill-linja bażi) huma preżentati f'Tabella 24. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori 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 eow N = 93	Doża baxxa 20/10 mg eow N = 95	valur p *
Ġimgha 26			
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku	38.7%	28.4%	0.075
Rispons kliniku	59.1%	48.4%	0.073
Ġimgha 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-kortikosteroidi jew immunomodulatori u fejqan tal-fistla			
	Doża standard 40/20 mg eow N= 33	Doża baxxa 20/10 mg eow N=38	valur p¹
Twaqqif tal-kortikosteroidi	N= 33	N=38	
Ġimgha 26	84.8%	65.8%	0.066
Ġimgha 52	69.7%	60.5%	0.420
Twaqqif tal-immunomodulatori²	N=60	N=57	
Ġimgha 52	30.0%	29.8%	0.983
Fejqan tal-fistla³	N=15	N=21	
Ġimgha 26	46.7%	38.1%	0.608
Ġimgha 52,	40.0%	23.8%	0.303
¹ valur p li huwa paragun tad-Doża Standard kontra Doża Baxxa. ² Kura bl-immunosuppressanti setgħat tkun mwaqqfa biss f'ġimgha 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk is-sugġett lehaq il-kriterji tar-rispons kliniku ³ definita bħala l-għeluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekuttivi wara l-linja bażi			

Żidiet statistikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi sa ġimgha 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-hajja (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 komplew jkun f'remissjoni klinika, u 92.0% (46/50) tal-pazjenti komplew ikollhom rispons kliniku għal kull PCDAI.

Kolite Ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi 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 placebo, randomizzati u *double-blind*.

Fi studju UC-I, 390 pazjent li ma kienux ħadu antagonisti tat-TNF kienu randomizzati biex jew jirċievu l-placebo f'ġimghat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'ġimgha 0 u wara 80 mg f'ġimgha 2, jew 80 mg adalimumab f'ġimgha 0 u wara 40 mg f'ġimgha 2. Wara ġimgha 2, pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' adalimumab irċievew 40 mg eow. It-titjib kliniku (definit bħala Punteġġ Mayo $\leq$ 2 bl-ebda sottopunteġġ > 1) ġie evalwat f'ġimgha 8.

Fi studju UC-II, 248 pazjent irċevew 160 mg ta' adalimumab f'gimgha 0, 80 mg f'gimgha 2 u 40 mg eow min hemm 'il quddiem, filwaqt li 246 pazjent irċevew placebo. Ir-riżultati kliniċi ġew evalwati fuq il-bidu tat-titjib kliniku f'gimgha 8 u jekk inżammx it-titjib kliniku f'gimgha 52.

Pazjenti li ngħataw 160/80 mg adalimumab kellhom titjib kliniku f'perċentwali akbar li kienu statistikament sinjifikanti meta mqabbla ma placebo f'gimgha 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'gimgha 8, 21/41 (51%) kellhom ukoll titjib kliniku f'gimgha 52.

Riżultati ġenerali li hargu mill-popolazzjoni tal-istudju UC-II huma prezentati f'Tabella 26.

Tabella 26
Rispons, titjib kliniku u fejqan tal-mukoża fi studju UC-II
(persentaġġ ta' pazjenti)

	Placebo	Adalimumab 40 mg eow
Gimgha 52	N=246	N=248
Rispons kliniku	18%	30%*
Titjib kliniku	9%	17%*
Fejqan tal-Mukoża	15%	25%*
Titjib tal-kundizzjoni mighajr sterojdi għal ≥ 90 days ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
Gimgha 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 $\geq 30\%$ 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 Minn dawk li rċevew kortikosteroidi f'linja bażi

Mill-pazjenti li kellhom rispons f'gimgha 8, 47% kienu fi stat tar-rispons, 29% kienu fi stat ta' titjib, 41% kellhom fejqan tal-mukoża, u 20% kienu fl-istat ta' titjib minghajr sterojdi għal ≥ 90 jum f'gimgha 52.

Bejn wiehed u iehor 40% tal-pazjenti fi studju UC-II kellhom trattament qabel b'anti-TNF u li ma hadimx. L-effikaċja ta' adalimumab f'dawk il-pazjenti kienet anqas min dik f'pazjenti li ma kienux hadu anti-TNF qabel. Fost dawk il-pazjenti li ma hadimx trattament qabel b'anti-TNF, it titjib f'gimgha 52 intlehaq fi 3% bi placebo 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' dhul fl-isptar

Waqit it-52 ġimgha ta' studji UC-I u UC-II, rati aktar baxxi ta' dhul fl-isptar minhabba kull kawża u dhul 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' dhul fl-isptar minhabba kwalunkwe kawża kien 0.18 għal kull sena ta' pazjent vs. 0.26 għal kull sena ta' pazjent fil-grupp tal-plaċebo u l-figuri li jikkorrispondu għal dhul 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 iġvalutati 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 ġimgha iva u ġimgha le li tibda ġimgha wara l-ewwel doża. Kienu permessi dozi konkomitanti u stabbli ta' immunosoppressant wiehed mhux bijoloġiku.

Studju UV I evalwa 217 pazjent b'uveite attiva minkejja t-trattament b'kortikosteroidi (prednisone orali f'doża ta' 10 sa 60 mg/kuljum). Il-pazjenti kollha rċevew doża standardizzata ta' ġimghatejn ta' prednisone 60mg/jum meta ddahlu fl-istudju segwit minn skeda obbligatorja li d-doża tiġi mnaqqsqa f'tit, bi twaqqif komplut tal-kortikosteroidi sa ġimgha 15.

Studju UV II evalwa 226 pazjent b'uveite inattiv li jentreggu trattament kroniku ta' kortikosteroidi (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 mnaqqsqa f'tit, bi twaqqif komplut tal-kortikosteroidi sa ġimgha 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).

Rispons Klinikju

Riżultati minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti trattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw plaċebo (Ara t-Tabella 27). Iż-żewġ studji wrew effetti kmieni u sostnut ta' adalimumab fuq ir-rata tal-falliment tat-trattament kontra l-plaċebo (ara Figura 1).

Tabella 27
Żmien għall-falliment tat-trattament fi studji UV I and UV II

Analizi trattament	N	Falliment N (%)	Żmien medjan sal-falliment (xhur)	HR^a	CI 95% għall-HR^a	Valur P^b
Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgha 6 fi studju UV I						
Analizi Primarja (ITT)						
Placebo	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 ġimgha 2 fi studju UV II						
Analizi primarja (ITT)						
Placebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

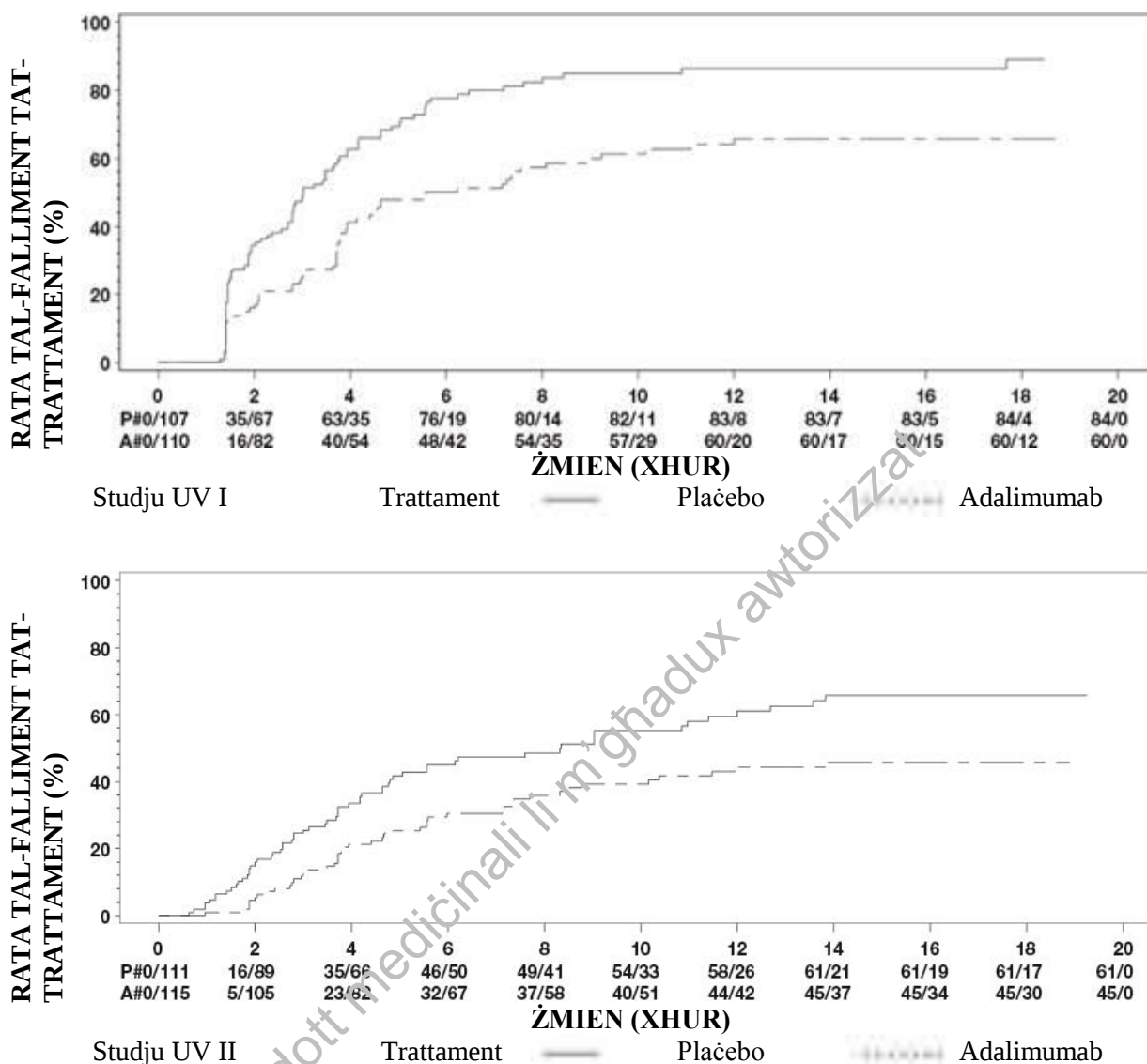
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgha 6 (studju UV I), jew fi jew wara ġimgha 2 (studju UV II), kien magħdud bħala avveniment. Dawk li waqfu minhabba raġunijiet ohra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċensurati fi żmien li waqfu.

^a HR ta' adalimumab vs placebo 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-sugġetti li kellhom riskju kellihom avveniment.

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



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

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

Mill-417-ilsuġġett inkluzi fl-estensjoni mhux ikkontrollata fit-tul tal-istudji UV I u UV II, 46 individwu kienu meqjusa ineligibbli (eż. kumplikazzjonijiet żviluppati sekondarji għal retinopatija dijabetika, minhabba kirurgija tal-katarretti jew *vitrectomy*) u kienu esklużi mill-analiżi primarja tal-effikaċja. Mit-371 pazjent li fadal, 276 pazjent evalwabbli laħqu 78 ġimgha ta' trattament b'adalimumab *open-label*. Ibbażat fuq l-approċċ tad-dejta osservat, 222 (80.4%) kienu f'sekwenza (l-ebda leżjoni infjammatorja attiva, grad ta' ċellula AC $\leq 0.5+$, VH grad $\leq 0.5+$) b'doża ta' steroidji konkomitanti ≤ 7.5 mg kuljum, u 184 (66.7%) kienu bla kwiesċenza ta' steroidji. Il-BCVA ittjiebet jew inżammet (<5 ittri deterjorazzjoni) f'88.4% tal-ghajnejn f'ġimgha 78. Fost il-pazjenti li waqqfu l-

istudju qabel il-gimgha 78, 11% waqfu minhabba avvenimenti avversi, u 5% minhabba rispons insufficjenti għal trattament b'adalimumab.

Kwalità tal-Hajja

Eżitu tar-rappurtar tal-pazjent rigward il-funzjoni relatati mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab gie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tal-sottopunteġġ b'differenzi medji statistikament sinifikanti għall-viżjoni ġenerali, u għajnejn, 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.

Uveite Pedjatrika

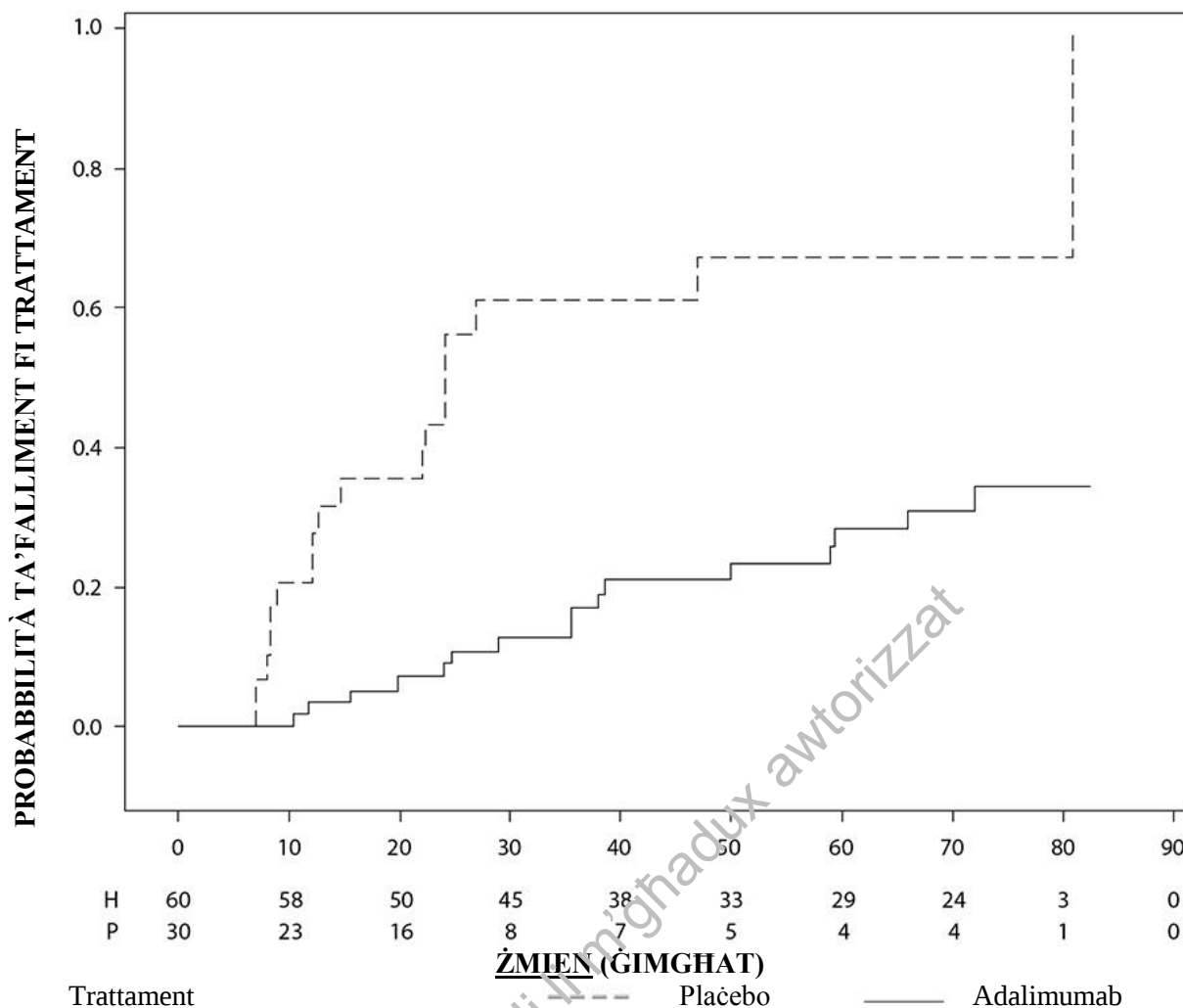
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali, *double masked*, studju ikkontrollat b'90 pazjent pedjatriku minn 2 sa <18-il sena b'uveite anterjuri mhux infettiva assoċjata ma' JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il gimgha bi trattament ta' methotrexate. Il-pazjenti rċievew placebo jew 20 mg adalimumab (jekk <30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥ 30 kg) gimgha iva u gimgha 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 aggrawaw jew sosnew 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' estenzjoni ta' żmien.

Rispons Klinikali

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti l-hin għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-placebo (ara Figura 3, $P < 0.0001$ mit-test ta' log rank). Il-hin medjan għall-falliment ta' trattament kien ta' 24.1 gimgha għal individwi kkurati bi placebo, filwaqt li l-hin 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-placebo, 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 = Placebo (Numru f'riskju); H = Adalimumab (Numru f'riskju).

Immunogeniċità

Antikorpi antiadalimumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'adalimumab. Il-formazzjoni ta' antikorpi kontra adalimumab hija assoċjata ma' żieda fit-tnehhija 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

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih adalimumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'kolite ulċerattiva, ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

Wara t-tehid 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 jintlahaq madwar 5 ijiem wara li jittiehed. Il-biodisponibiltà medja assoluta ta' adalimumab stimata minn tliet studji wara t-tehid ta' doża waħda ta' 40 mg taħt il-gilda kienet ta' 64%. Wara doži waħdenin mehuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjoni kienet proporzjonali għad-doża. Wara doži ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tnehhija 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 iehor gimagħtejn. Il-

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

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

Wara t-tehid ta' 24 mg/m² (sa massimu ta' 40 mg) taht il-gilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti b' artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ (JIA) li kellhom 4 sa 17-il sena, *trough steady-state* medju ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla minn ġimgħa 20 sa 48) kien 5.6 ± 5.6 µg/mL (102 %CV) meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 10.9 ± 5.2 µg/mL (47.7% CV) flimkien ma' methotrexate.

F'pazjenti b'JIA poliartikulari li kellhom bejn 2 sa < 4 snin jew li għandhom min 4 snin il-fuq u li jiżnu < 15 kg, dożati b'adalimumab 24 mg/m² *trough steady-state* medju ta' konċentrazzjoni 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-amministrazzjoni ta' 24 mg/m² (sa massimu ta' 40 mg) taht il-gilda 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 supplenti ta' adalimumab f'pazjenti adulti mhux radjografici spondyloarthritis axjali, il-medja (± SD) ħawt (*trough*) 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 wahdu b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Wara l-amministrazzjoni ta' 0.8 mg/kg (sa massimu ta' 40 mg) taht il-gilda ġimgħa iva u ġimgħa le lill-pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika, il-medja ± SD ta' konċentrazzjoni minimali medja fissa ta' adalimumab kienet ta' madwar 7.4 ± 5.8 g/mL (79% CV).

F'pazjenti li jbatu mill-marda ta' *Crohn*, id-doża kbira ta' 80 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 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 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 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 wiehed u iehor 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 eow) jew Baxxa (20/10 mg eow) fil-grupp ta' nies li qed jiehdu l-kura fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-serum milhuqa 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 jiehdu 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 $3.5 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$ għal grupp li qed jinghata Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu kura b'adalimumab eow għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża żdidet minn eow għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja ($\pm$ SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab f'ġimgħa 52 kienet $15.3 \pm 11.4 \mu\text{g/mL}$ (40/20 mg, kull ġimgħa) u $6.7 \pm 3.5 \mu\text{g/mL}$ (20/10 mg, kull ġimgħa).

F'pazjenti adulti li għandhom kolite ulċerattiva, id-inizjali ta' 160 mg adalimumab f'ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehied u iehor $12 \mu\text{g/mL}$ matul il-perijodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mil-kolite ulċerattiva li rċeview doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wiehied u iehor $8 \mu\text{g/mL}$.

F'pazjenti adulti b'uweite, id-doża inizjali ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdeu minn Ġimgħa 1, irriżulta medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wiehied u iehor 8 sa $10 \mu\text{g/mL}$.

L-espożizzjoni ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uweite 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 zieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

L-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetiku tal-popolazzjoni u farmakokinetiku/farmakodinamiku bassar espożizzjoni u effikaċja ta' adalimumab komparabbli f'pazjenti kkurati b'80 mg ġimgħa iva u 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 $\geq 40 \text{ kg}$ b' CD).

Relazzjoni bejn espożizzjoni u rispons fil-popolazzjoni pedjatrika

Fuq il-bażi tad-dejta tal-prova klinika f'pazjenti b'JIA (pJIA u ERA), giet 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' $3 \mu\text{g/mL}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/mL}$).

Relazzjonijiet bejn l-espożizzjoni u r-rispons bejn il-konċentrazzjoni ta' adalimumab u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi bi psorijasi 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 $4.5 \mu\text{g/mL}$ (95% CI 0.4-47.6 u 1.9-10.5, rispettivament).

Eliminazzjoni

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bi sħarriġ fuq 'il fuq minn 1300 pazjent bl-AR wera xaqlib lejn turija aktar għolja ta' tnehhija 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-tnehhija ta' adalimumab. Gie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab hieles (mhux imwahnal ma anti-korpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejllu.

Indeboliment epatiku jew renali

Adalimumab ma kienx studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali.

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

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq effett tossiku minn doża wahda, effett tossiku minn doži ripetuti, 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 ċinomiali li b' 0, 30 u 100mk/kg (9-17-il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' dannu kkagunat b'adalimumab fuq il-feti. La saru studji karċinoġeniċi, u lanqas stima standard ta' fertilità u toossiċità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korp li jirreaġixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u għal-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dihydrate
Mannitol
Sodium chloride
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fi frigġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest fil-pakett ta' barra sabiex tippoteġi mid-dawl.

Siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest tista' tkun mahżuna f'temperaturi sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux aktar minn 14-il ġurnata. Is-siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest għandha tkun protetta mid-dawl, u titwarrab jekk ma tkunx użata f'dawk l-14-il ġurnata.

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

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

0.8 mL ta' soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest (hgieġ ta' tip I) b'wiċċ 29G irqieq, labra tan-nofs pulzier u b'tapp tal-labra li huwa hieles mill-latex, tapp tal-plaġer (lastku sintetiku) falanġi estizi għas-swaba u tarka passiva għal-labra.

Daqs tal-pakketti ta':

2 siringi mimlijin għal-lest bi 2 kuxxinetti tal-alkohol

6 siringi mimlijin għal-lest b'6 kuxxinetti tal-alkohol

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

0.8 mL ta' soluzzjoni f'pinna **Physioject™** li fiha siringa mimlija għal-lest (hgieg ta' tip I) b'wiċċ 29G irqieg, labra tan-nofs pulzier u b'tapp tal-labra li huwa hieles mill-latex, tapp tal-planger (lastiku sintetiku). Il-pinna hija tagħmir għal użu uniku, tintuża u tintrema, tinzamm fl-idejn, li tinjetta b'mod mekkaniku.

Daqs tal-pakkett ta':

2 pinen mimlijin lesti, b'2 kuxxinetti tal-alkohol

6 siringi mimlijin għal-lest b'6 kuxxinetti tal-alkohol.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kröner-Straße 1

61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Il-Germanja

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

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

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

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

2 t'April 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kromeya 40 mg/0.8mL soluzzjoni għall-injezzjoni għal użu pedjatriku

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Adalimumab huwa antikorp uman monoklonali rikombinanti prodott fiċ-ċelluli tal-ovarji tal-ħamster ċiniż.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara, bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ

Kromeya meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa ndikat għall-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, 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). Kromeya jista' jingħata wahdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tal-kura

b'methotrexate ma tkunx tajba (għall-effikaċja ta' meta jinghata wahdu ara sezzjoni 5.1). Adalimumab ma giex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relata mal-entesite

Kromeya 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

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

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

Kromeya huwa indikat għall-kura tal-marda Crohn (Crohn's disease) attiva 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 kortikosteroidi u/jew immunomodulator, jew ma jittollerawx jew għandhom kontraindikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

Uveite Pedjatrika

Kromeya 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 jinghata

Il-kura b'Kromeya għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobbja speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjożi u fil-kura ta' kundizzjonijiet fejn Kromeya huwa indikat. L-oftalmologi huma avżati biex jikkonsultaw ma' speċjalista adattat qabel ma tinbeda l-kura b'Kromeya (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti kkurati bi Kromeya għandhom jinghataw il-Kartuna ta' tfakkir għall-pazjent.

Wara li jinghataw taħriġ xieraq fuq it-teknika ta' l-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom bi Kromeya 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 bi Kromeya, terapiji oħra (eż., kortikosteroidi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ

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

Id-doża ta' Kromeya rrakkomandata għal pazjenti b' artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ li għandhom minn sentejn 'l fuq, hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 1). Kromeya jittiehed b'injezzjoni taht il-ġilda, ġimgħa iva u ġimgħa le.

Tabella 1. Doża ta' Kromeya għal pazjenti b' artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ

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

Informazzjoni li għandna turi li r-rispons kliniku jintlehaq fi 12-il ġimgha 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 ta' adalimumab li huwa rilevanti f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Kromeya jista' jkun disponibbli fi prezentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Artrite relatata mal-Entesite

Id-doża rrakomandata ta' Kromeya f'pazjenti b'artrite relatata mal-entestie li għandhom 6 snin jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 2). Kromeya jittiehed ġimgha iva u ġimgha le, permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

Tabella 2. Doża ta' Kromeya għal pazjenti b' artrite relatata mal-Entesite

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

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

Kromeya jista' jkun disponibbli fi prezentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

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

Tabella 3. Doża ta' Kromeya għal pazjenti pedjatriki bil-psorjasi tal-plakka

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

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

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

Is-sigurtà ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriki 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.

Kromeya jista' jkun disponibbli fi prezentazzjonijiet ohra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Il-marda Crohn (Crohn's Disease) fit-tfal:

Id-doża rrakomandata ta' Kromeya f'pazjenti bil-marda Crohn li ghandhom minn 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-gisem (Tabella 4). Kromeya jittiehed permezz ta' injezzjoni taht il-gilda.

Tabella 4. Doża ta' Kromeya ghal 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 and 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 oghla bl-użu ta' doża oghla 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 0 and 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 oghla bl-użu ta' doża oghla 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 zieda fid-dożaġġ:

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

F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons sa Ġimgħa 12, wiehed għandu jerga' jabsibha 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.

Kromeya jista' jkun disponibbli fi prezentazzjonijiet ohra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Uveite Pedjatrika

Id-doża rrakomandata ta' Kromeya f'pazjenti b'uveite pedjatrika li għandhom sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal-gisem (Tabella 5). Kromeya jittiehed permezz ta' injezzjoni taht il-gilda.

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

Tabella 5. Doża ta' Kromeya ghal 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 bi Kromeya, id-doża kbira tal-bidu ta' 40 mg ghal pazjenti <30 kg jew 80 mg ghal pazjenti ≥ 30 kg tista' tinghata 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' Kromeya 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).

Kromeya jista' jkun disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

Metodu ta' kif jinghata

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

Kromeya huwa disponibbli fi preżentazzjonijiet oħra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza mhux attivi imnizzla f'sezzjoni 6.1.

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jiehdu antagonisti tat-TNF huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji.

Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' iżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjoni. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż t-tuberkulosi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura bi Kromeya. Minhabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tiegħu sa erba' xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura bi Kromeya sakemm jiġu kontrollati l-infezzjonijiet. F'pazjenti li kienu diġa esposti għat-tuberkulożi u pazjenti li vvjaġġaw f'żoni ta' riskju għoli ta' tuberkulożi jew mikożji endemiċi bħal *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis*, jew *blastomycosis*, ir-riskji u l-benefiċċji tat-

terapija bi Kromeya għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda l-kura (ara Infezzjonijiet opportunistiċi oħra).

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura bi Kromeya, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib u għandhom jagħaddu minn evalwazzjoni dianjostika shiha. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, it-tehid ta' Kromeya għandu jitwaqqaf u għandha tingħata kura xierqa b' agenti antimikrobiotiċi jew antifungali sakemm l-infezzjoni tigi kontrollata. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' Kromeya fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfeġġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippreddisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkomitanti ta' medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji

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

Infezzjonijiet oħra serji osservati fi provi kliniċi jinkludu pnemonja, infjammazzjoni fil-kliwi (*pyelonephritis*), artrite settika u settiċemija. Kienu rrapurtati wkoll każijiet faali jew fejn il-pazjenti kellhom jiddaħhlu l-isptar.

Tuberkulosi

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

Qabel tinbeda l-kura bi Kromeya, 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, bi storja tat-tuberkulosi jew esponimenti għal persuni b'tuberkulosi attiva li seta' kien hemm fil-passat, u terapija immunosoppressanti li ngħatat fil-passat u/jew li tkun qiegħda tingħata. Testijiet xierqa għall-iċċekkjar (jiġifieri test tal-gilda għat-tuberkolina u X-ray tas-sider) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu japplikaw). Huwa rrakkomandat li l-fatt li daww it-testijiet saru u r-riżultati jitnizzlu fuq il-kartuna ta' tfakkir għall-pazjent. Min jagħti l-medicina huwa mfakkar fir-riskju ta' testijiet negattivi tal-gilda għat-tuberkolina foloz, speċjalment f'pazjenti li huma morda serjament jew li għandhom immunità kompromessa.

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkulosi attiva, it-terapija bi Kromeya 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 bi Kromeya, u skont rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulosi għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel ma tinbeda l-kura bi Kromeya 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 haċċ kura adegwata għaliha jew le.

Minkejja trattament profilattiku għat-tuberkulosi, kien hemm każijiet ta' riattivazzjoni tat-tuberkulosi f'pazjenti kkurati b'adalimumab. Uħud mill-pazjenti li b'suċċess rċevew kura għat-tuberkulosi attiva regħhu 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 persisistenti, telf ta' muskoli/tnaqqis fil-piż, deni ta' grad baxx, telqa) ifeġġu waqt jew wara t-terapija bi Kromeja.

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 jiehdu antagonisti tat-TNF u dan irriżulta f'dewmien biex jinbda 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 diffikulta biex jiehdu n-nifs, u/jew ikollhom infiltrate fil-pulmun jew sintomi serji oħra ta' mard sistemiku flimkien ma jew mingħajr xokk, għandha tiġi kkunsidrata infezzjoni fungali invażiva u l-amministrazzjoni ta' Kromeja għandha tiġi mwaqqfa immedjatament. F'dawn il-pazjenti, id-dijanjożi 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

Sehhet riattivazzjoni ta' epatite B f'pazjenti li kienu qed jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż adalimumab, u li kienu jgħorru dan il-virus b'mod kroniku (jiġifieri pozittivi għal-surface antigen). Xi kazi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbda t-terapija bi Kromeja, pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni b'HBV. F'pazjenti li jkollhom test pozittiv għal infezzjoni ta' epatite B, huwa rakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma tabib espert fil-kura tal-epatite B.

Persuni li jgħorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura bi Kromeja għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal hafna xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata minn trattament ta' pazjenti li jgħorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata r-riattivazzjoni ta' l-HBV. Kromeja għandu jitwaqqaf u għandha tinbda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata supportiva f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni ta' l-HBV.

Effetti Newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inkluż adalimumab, ġew assoċjati f'okkażjonijiet rari, ma' sintomi kliniċi godda jew tahrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri fis-sistema nervuża ċentrali u jinkludu sklerozi multipla u nevrite ottika u mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri fis-sistema periferali, li jinkludu s-sindromu Guillain-Barré. Min jagħti l-medicina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Kromeja fuq pazjenti li diġà għandhom jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffetwaw il-*myelin* fis-sistema nervuża ċentrali u periferali; twaqqif ta' Kromeja għandu jiġi kkunsidrat jekk xi wiehed 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 bi

Kromeya u regolarment matul it-trattament biex tevalwa għal disturbi ta' demjelinizzjoni ċentrali pre-eżistenti jew li jiżviluppaw.

Reazzjonijiet allergiċi

Matul provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma l-użu ta' adalimumab, kienu rari. Reazzjonijiet allergiċi li m'humiex serji assoċjati ma' adalimumab, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Rapporti ta' reazzjonijiet allergiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrapportati wara li ttiehed adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja oħra, it-tehid ta' Kromeya għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

Fi studju ta' 64 pazjent li jbatu minn artrite reumatika li kienu kkurati b'adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensitività eċċessiva imdewma, tnaqqis tal-livelli ta' immunoglobuli, jew tibdil fin-numri ta' ċelloli effettivi T-, B-, NK-, monoċistiċi /makrofagi, 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 jipparagunati ma' pazjenti kontrollati. Madanakollu, l-okkorrenza kienet rari. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, każijiet ta' lewkimja ġew irrapportati 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 reumatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv hafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibiltà ta' żvilupp ta' tumuri limfoma, lewkimja u tumuri malinni oħra f'pazjenti kkurati b'xi antagonist ta' TNF.

Ġew irrapportati 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 assoċjati 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 hafna u ġeneralment tkun fatali. Xi wħud min dawn il-hepatosplenic T-cell lymphomas b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti żgħar adulti meta kienu qed jiġu wkoll trattati b'azathioprine jew 6-mercaptopurine li jgħuzaw għall-kura ta' mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali b'kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u Kromeya għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttrattati b'Kromeya (ara sezzjoni 4.8).

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkomplet il-kura b'adalimumab f'pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'Kromeya 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'Kromeya biex isir magħruf jekk għandhomx kanċer tal-ġilda li m'huwix melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrapportati f'pazjenti kkurati bl-antagonisti ta' TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' antagonisti tat-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrapportati 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 hafna. Ghalhekk, ghandha tigi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuża kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li ghandhom riskju akbar ta' tumor malinn minhabba li jpejpu hafna.

Bl-informazzjoni kurrenti mhuwiex maghruf jekk it-trattament b'adalimumab jeffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li ghandhom kolite ulċerattiva u li ghandhom risku akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (per eżempju pazjenti li kellhom kolite ulċerattiva għal-tul ta' żmien, jew kolangite bi sklerożi ewlenija), jew daww il-pazjenti li kellhom storja ta' displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira, ghandhom jiġu ċekkjati għal displasja kull ċertu żmien qabel it-terapija u matul iż-żmien tal-mard tagħhom. Din l-evalwazzjoni ghandha 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'Kromeya. Il-pazjenti kollha ghandhom 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, hrug ta' demm, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Kromeya. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Kromeya f'pazjenti li ġew kkonfermati li ghandhom abnormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

Tilqim

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

Hu rakkomandat 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 hajjin. Amministrazzjoni ta' vaċċini hajjin (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 kongestiva

Fi prova klinika li saret b'antagonist ta' TNF iehor, ġie osservat li l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva marret għall-aġġar, u li minhabba l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva żdiedu l-imwiet. Kazi ta' fejn l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva marret għall-aġġar ġew irrappurtati ukoll f'pazjenti li jirċievu adalimumab. Kromeya għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb hafifa (NYHA Klassi I/II). Kromeya huwa kontro-indikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). Il-kura b'Kromeya ghandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi godda jew li jiggravawhom is-sintomi eżistenti ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

Proċessi awtoimmuni

Il-kura b'Kromeya tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta' anti-korpi awtoimmuni. L-impatt tal-kura b'adalimumab fit-tul fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmuni m'hwiex maghruf. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw sindromu li jixbah lis-sindromu tal-lupus wara li tkun inghatat kura b'Kromeya, u jkun pożittiv għall-anti-korpi kontra DNA li hi *double stranded*, m'għandhiex tinghata aktar kura b'Kromeya (ara sezzjoni 4.8).

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

Fi studji kliniċi fejn intużaw flimkien anakinra u antagonist iehor ta' TNF, etanercept, ġew osservati infezzjonijiet serji, u ma kienx hemm żieda ta' xi benefiċċju kliniku meta pparagunat ma' l-ghoti ta' etanercept waħdu. Minhabba n-natura ta' l-effetti avversi li ġew osservati bil-kura ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll ma' l-ghoti ta' anakinra flimkien ma' antagonisti ta' TNF ohra. Għalhekk, l-ghoti flimkien ta' nadalimumab u anakinra m'hux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ta' adalimumab ma' DMARDs bijoloġiċi ohra (e.ż. anakinra u abatacept) jew antagonisti ta' TNF ohra, mhux rakkomandat fuq bażi ta' żieda possibbli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet ohra ta' potenzjal farmakoloġiku. (Ara sezzjoni 4.5).

Kirurgija

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 jiehu Kromeya, għandu jiġi monitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu 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-żghira

Il-fatt li ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* jista' jindika l-preżenza ta' kontrazzjoni fissa riżultat ta' fibrozi u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurġika. Informazzjoni li għandna turi li adalimumab ma tikkawżax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-aġar, u lanqas ma tikkawżahom.

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Ara s-sezzjoni ta' Tilqim aktar li fuq.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull doża ta' 0.8ml, jiġifieri jista' jitqies bħala li ma fih sodju.

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

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika, b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u bl-artrite psorjatika li jiehdu adalimumab waħdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jiehdu methotrexate flimkien ma' adalimumab. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta adalimumab inghata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat ma' l-użu ta' adalimumab waħdu bħala kura.

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

L-ghoti flimkien ta' Kromeya ma abatacept mhux rakkomandata (ara sezzjoni 4.4 "L-ghoti flimkien ta' DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF").

4.6 Fertilita, tqala u treddigh

Nisa li jistghu johorġu tqal

Nisa li jistghu johorġu tqal għandhom jikkunsidraw jużaw kontraċettiv effettiv biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu jużawh sa mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament b' Kromeja.

Tqala

Numru kbir (madwar 2100) ta' tqaliet miġbura prospettivament esposti għal adalimumab li rriżultaw fi twelid haj, b'riżultati magħrufa, inkluż aktar minn 1500 esposti matul l-ewwel trimestru, ma jindikax zieda fir-rata ta' malformazzjoni f'tarbija tat-twelid.

F'registru 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 magġuri mat-twelid. Ir-rata ta' tqaliet li jintemmu b'għallinqas tarbija tat-twelid hajja waħda b'difett magġuri 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 aġġustata 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 minhabba limitazzjonijiet metodologiċi 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' teratoġenicità. Informazzjoni qabel il-prodott tpoġġa fuq is-suq dwar it-tossiċità wara t-twelid m'hiex disponibbli (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba li adalimumab jimpedixxi t-TNF α , it-tehid tiegħu waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali tat-tarbija tat-twelid. Matul tqala, adalimumab għandu jintuza biss jekk dan ikun meħtieġ b'mod ċar.

Adalimumab jista' jaqsar 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 haj (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.

Treddigh

Informazzjoni limitata mil-litteratura ppubblikata tindika li adalimumab johroġ mal-halib tas-sider tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet baxxi hafna bil-preżenza ta' adalimumab fil-halib tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet ta' 0.1% sa 1% tal-livell tas-serum maternali. Meta jingħata mil-halq, il-proteini tal-immunoglobulina G jgħaddu minn proteolizi intestinali u għandhom bijodisponibilità baxxa. Ma huwa mistenni ebda effett fuq trabi tat-twelid/tfal żgħar. Konsegwentament, Kromeja jista' jintuza matul it-treddigh.

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-hila biex issuq u thaddem magni

Kromeya jista' jkollu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista jkun hemm vertigo u ndeboliment fil-vista wara li tinghata Kromeya (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Studji klinici fuq pazjenti li jbatu minn hidradenite suppurativa f'din it-taqsimha huma inkluzi sempliciment ghal ragunijiet ta' sahha pubblika. Madanakollu, jekk joghgbok innota li Kromeya la huwa mahsub lanqas mhu awtorizzat ghal trattament ta' hidradenite suppurativa.

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adalimumab gie studjat f'9,506 pazjent fi provi piviali kontrollati u *open-label* li damu sejr in 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 taz-zaghzagħ (artrite idjopatika poliartrikulari taz-zaghzagħ jew artrite relatata mal-entesite) kif ukoll pazjenti li jbatu minn *axial spondyloarthritis* (infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS), minn artrite psorjatika, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorijasi u minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji piviali kontrollati nvollew 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' Kromeya, matul il-perijodu kontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-istudji piviali ma baqgħux jiehdu l-kura minhabba effetti avversi kien ta' 5.9% għall-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu 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 sinožite), reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema, ħakk, emorraġija, ugiġh jew nefha), ugiġh ta' ras u ugiġh muskolu-skelettriku.

Reazzjonijiet avversi serja, gew irrapurtati b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jeffetwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jeffetwa id-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kanċer.

Infezzjonijiet fatali u infezzjonijiet li jistgħu jpoġġu l-hajja fil-periklu, (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), riattivazzjoni tal-HBV u tumuri malinni oħra (li jinkludu lewkimja, limfoma u HSTCL) gew irrapurtati ukoll bl-użu ta' adalimumab.

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

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, l-effetti avversi f'pazjenti pedjatriċi kellhom frekwenza u t-tip simili għal dawk li gew 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 klinici u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u hija mnizzla skont il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza f'Tabella 6 hawn taht: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); u mhux magħrufa (li ma jistgħux jiġu kkalkulati mill-informazzjoni eżistenti). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji imnizzla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas

serji. Ġew inklużi l-effetti li deheru 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-Organj.

Tabella 6
Effetti mhux mixtieqa

Klassifika tas-Sistema tal-Organj	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, pnemonja, sinožite, fariniġite, rinofaringite u pnemonja 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, impetigini, fassite 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-vagina), 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-meningite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkułosi (li jinkludu coccidioidomycosis, histoplasmosis u infezzjoni tal-mycobacterium avium complex), infezzjonijiet tal-batterji, infezzjonijiet fl-ġhajnejn, divertikulite ¹⁾
Neoplażmi beninni, malinni u 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**

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Lewkemija ¹⁾
	Mhux magħrufa	Limfoma tat-tip hepatosplenic T-cell ¹⁾ Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-gilda newroendokrinika)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenja (li tinkludi newtrogenja u <i>agranulocytosis</i>), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, tromboċitopenija
	Mhux komuni	Purpura tromboċitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenja
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allergiji (li jinkludu l-allergija assoċjata ma' l-istagun)
	Mhux komuni	Sarcoidosis ¹⁾ , infjammazzjoni vaskulari
	Rari	Anafilassi ¹⁾
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil-lipidi
	Komuni	<i>Hypokalaemia</i> , żieda fl-aċtu uriku, is-sodju fid-demem ikun anormali, ipokalcimija, iperglicemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li tinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni ħafna	Ugħigħ ta' ras
	Komuni	Parastezija (inkluża ipoestesija), emigranja, tagħfis fuq l-għerq tan-nerv
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari ¹⁾ , treghid, newropatija

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Rari	Sklerosi multipla, disturbi li jeffetwaw il- <i>myelin</i> (bhal newrite fl-ghajnejn, sindromu ta' Guillain-Barré) ¹⁾
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Indeboliment tal-vista, konguntivite, blefarite, nefha fl-ghajnejn
	Mhux komuni	Vizjoni doppja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	vertigo
	Mhux komuni	Telf tas-smigh , zanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb*	Komuni	takikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardiku ¹⁾ , thabbit irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva
	Rari	Attakk tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni gholja b'mod anormali, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma ta' l-aorta, sadd fl-arterji, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali *	Komuni	Ażżma, dispneja, soghla
	Mhux komuni	Embolizmu fil-pulmun ¹⁾ , mard ta' l-interstizju tal-pulmun, mard kroniku ta' imblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali ¹⁾
	Rari	Fibrozi tal-pulmun ¹⁾
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Uġigh addominali, nawseja u rimettar
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' reflux gastro-esofagali sindromu sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfagja edima fil-wieċ

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara*	Rari	Perforazzjoni tal-intestini ¹⁾
	Komuni hafna	Zieda fl-enzimi tal-fwied
	Mhux komuni	kolecistite u kolelitijasi, stejatoži tal-fwied, zieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite riattivazzjoni tal-epatite B ¹⁾ epatite awtoimmuni ¹⁾
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Mhux magħruf	Insuffiċjenza tal-fwied ¹⁾
	Komuni hafna	Raxx (li jinkludi raxx li jqaxxar il-ġilda),
	Komuni	Aggravar jew bidu ta' psoriazi (li jinkludu psoriazi tat tip palmoplantar pustular) ¹⁾ , urtikarja, tbejngil (li tinkludi l-purpura), dermatite (li tinkludi l-ekzema), onikoklasi, iperidrożisi, alopecja ¹⁾ , ħakk
	Mhux komuni	Hruġ 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⁾

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>	Komuni ħafna	Uġiġh muskolu-skeletrali
	Komuni	Spazmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal- <i>creatine phosphokinase</i> fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijolizi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindromu bħal ta' lupus ¹⁾
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	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 ta' l-injezzjoni (li tinkludi eritema fil-post ta' l-injezzjoni)
	Komuni	Uġiġh fis-sider, edima, deni ¹⁾
	Mhux komuni	Infjammazzjoni
Investigazzjonijiet *	Komuni	Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demm u fil-ħruġ tad-demm (li jinkludu zieda parzjali fil-hin ta' <i>thromboplastin</i> attiv), test pożittiv ta' autoantibody (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), zieda fil-blood lactate dehydrogenase
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet fi proċeduri	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

Hidradenite suppurativa

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

Uveite

Il-profil ta' sigurtà għall-pazjenti b'uveite ttrattati b'adalimumab kull ġimgħatejn kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' adalimumab.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi mghazula

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

Fil-provi piviali kontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti kkurati b' adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema u/jew hakk, emorraġija, uġigh jew nefha), ipparagunati ma' 7.2% tal-pazjenti li kienu qeghdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-tehid tal-prodott mediċinali.

Infezzjonijiet

Fil-provi piviali 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 sinožite. 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 għaw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkużi (inklużi tuberkużi b'haḥna għoqod tuberkużari mal-ġisem kollu u tuberkużi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvađu (eż. *histoplasmosis* mifruxa jew barra l-pulmun, *blastomycosis*, *coccidioidomycosis*, *pneumocystis*, *candidiasis aspergillosis* u *listeriosis*). Haḥna mil-każi ta' tuberkużi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistghu jirriflettu x-xegħla ta' mard riegħed.

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

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjenti pedjatriċi ta' eta' 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 poliartrikulari 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 b' psorjasi tal-plakka kronika. 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 piviali ta' adalimumab fl-adulti li damu sejr in mill-inqas 12 -il ġimgħa fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwagħħu flimkien (*ankylosing spondylitis*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorjasi, hidradenitis suppurativa, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) mill-kolite ulċerattiva u minn 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 5,2915 pazjent ikkurat b'Kromeya, kontra rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) kull 1000 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'humex melanoma kienet 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b' adalimumab u 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 wiehed jgħaqquad il-porzjonijiet kontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji *extension open-label* li ġew kompluti u dawh li għadhom sejrin bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wiehed u iehor 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 wiehed u iehor 8.5 kull 1,000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma hija ta' bejn wiehed u iehor 9.6 kull 1,000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wiehed u iehor 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 rrapportata ta' tumuri malinni, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, hija ta' bejn wiehed u iehor 2.7 kull 1000 sena ta' trattament ta' pazjenti. Ir-rati rrapportati ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wiehed u iehor 0.2 u 0.3 kull 1000 sena ta' trattament ta' pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Wara li l-Prodott tqiegħed fis-suq, kienu irrapportati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti trattati b' adalimumab (ara sezzjoni 4.4).

Antikorpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrib stess

Fl-istudji tal-artrite rewmatika I-V, ġew ittestjati, f'diversi hinijiet, kampjuni tas-serum tal-pazjenti, biex jiġi determinat jekk kienx hemm anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrib stess. F'dawn il-provi, 11.9% tal-pazjenti kkurati b'adalimumab u 8.1% tal-pazjenti kkurati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew bl-livelli tal-anti-korpi anti-nukleari negattivi, irrappurtaw livelli pożittivi f'gimgha 24. Żewġ pazjenti minn 3441 li kienu kkurati b' adalimumab fl-istudji kollha ta' l-artrite rewmatika u artrite psorjatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindromu li jixbah lis-sindromu tal-lupus. Il-pazjenti marru għall-aħjar meta twaqqfet it-terapija. L-ebda pazjenti ma żviluppaw injamazzjoni fil-kliewi tat-tip lupus jew sintomi tas-sistema nervuża ċentrali.

Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bil-artrite rewmatika u artrite psorjatika fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 104 gimghat, kien hemm żieda fil-livelli ta' l-ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'3.7% tal-pazjenti trattati b'adalimumab u f'1.6% tal-pazjenti trattati bil-kontroll.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartrikulari 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' $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'6.1% tal-pazjenti trattati b'adalimumab u 1.3% tal-pazjenti trattati bil-kontroll. Hafna miż-żidiet f'ALT sehhew waqt l-użu konkomitanti ma' methotrexate. Ma kien hemm l-ebda żieda fil-ALT ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ fil-Fażi 3 tal-prova ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartrikulari 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 gimgha, kien hemm żieda fil-livelli ta' l-ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'0.9% tal-pazjenti trattati b' 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 irrangati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-bidu li wkoll kienet irrangata skont il-piż tal-ġisem sa 52 gimgha ta' trattament, kien hemm żidiet fil-ALT ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 gimgha, ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhew f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

Ebda elevazzjonijiet ta' ALT ≥ 3 X ULN ma sehhe w fil-Faži 3 ta' prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka .

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (doži inizjali ta' 160 mg f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2, segwiti minn 40 mg kull gimgha li jibde w f'gimgha 4), f'pazjenti bi suppurativa hidradenitis bil-perjodu ta' kontroll b'durazzjoni li tvarja minn 12 sa 16-il gimgha, elevazzjonijiet ta' ALT ≥ 3 x ULN sehhe w f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b' adalimumab u 0.6% tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (doži inizjali ta' 80 mg f'gimgha 0 segwita b'40 mg gimgha iva u gimgha le li tibda f'Gimgha 1) f'pazjenti adulti b'u veite sa 80 gimgha b'esponiment medjan ta' 166.5 ġurnata u 105.0 ġranet ttrattati b'Kromeya u pazjenti ttrattati b'kontroll, rispettivament, elevazzjonijiet ta' ALT ≥ 3 x ULN sehhe w f'2.4% ta' pazjenti ttrattati b'Kromeya u 2.4% ta' pazjenti ttrattati b'kontroll.

Fl-indikazzjonijiet kollha tal-provi kliniċi, pazjenti li kellhom zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomiċi u f'hafna mill-kaži ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruhha waqt li tkompla t-trattament. Għaldaqstant, wara t-tqeghid 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 inkluz epatite awtoimmuni f'pazjenti li qed jirċievu adalimumab.

Trattament flimkien ma' azathioprine/6-mercaptopurine

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu ta' bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw 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 giet osservata matul il-provi kliniċi. L-aktar livell ta' dożaġġ għoli li gie evalwat kien ta' numru ta' doži ta' 10 mg/kg mgħotijin gol-vini, li bejn wiehded u iehor jiġu daqs 15-il darba id-doża rrakkomandata.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

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

Kromeya 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>.

Mod ta' kif jaħdem

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

Adalimumab jimmodula ukoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluz tibdil fil-livelli tal-molekuli li jehlu li huma risponsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma' xi IC₅₀ ta' 0.1-0.2 nM).

Effetti farmakodinamici

Wara l-kura b'adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-fażi akuta ta' l-infjammazzjoni (proteina C-reactive (CRP) u r-rata ta' tagħqid ta' l-eritroċit (ESR)) u cytokines fis-serum (IL-6), meta pparagunat ma' linja bażi f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika. 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 hassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti li jbatu min artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, mill-marda ta' *Crohn* u kolite ulċerattivawara 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' TNF α . Studji endoskopici tal-mukuża ta' l-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti kkurati b'adalimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ (JIA)

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ (pJIA)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati f'zewgt studji (pJIA I and II) fi tfal b'artrite poliartikulari attiva jew artrite raffa idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, u li kellhom varjeta ta' bidu ta' JIA (l-aktar frekwenti fattur reumatoloġiku 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'zewgt gruppi, daww ikkurati b'MTX (methotrexate) u daww li mhux trattati b'MTX (non-MTX). Il-pazjenti li kienu fit-taqsim ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill-anqas gimgħatejn qabel l-amministrazzjoni tal-medicina ta' l-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dozi stabbli ta' NSAIDs u jew prednisolone (≤ 0.2 mg/kg/gurnata jew massimu ta' 10 mg/gurnata). Fil-fażi OL LI kull pazjent ircieva 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg adalimumab gimgħa iva u gimgħa le għal 16 il-gimgħa. L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u dozi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL LI ġew ipprezentati f'Tabella 7.

Tabella 7 L-ammont ta' pazjenti mqassma skont leta' u dozi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL LI

Grupp ta' età'	Numru ta' pazjenti f'linja bażi n (%)	Dozi 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'gimgħa 16 kienu eliġibbli biex jiġu mqassma b'addoċ fil-fażi *double blind* (DB) u jircievu adalimumab 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg, jew placebo gimgħa iva u gimgħa le għal 32 gimgħa oħra jew sakemm il-marda tmur għal-agħar. Il-kriterji li jiddefinixxu li l-marda tmur għal-agħar huma li tmur lura b' $\geq 30\%$ mill 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 gimgħa jew meta il-marda tmur għal-agħar, il-pazjenti kienu eliġibbli sabiex jidhlu fil-fażiestensiva *open label*.

Tabella 8 Rispons PedACR fl-istudju JIA

Taqsim	MTX		Minghajr MTX	
Fazi				
OL-LI 16 il-ġimgħa				
Ped ACR 30 rispons (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Double blind ta' 32 ġimgħa	Adalimumab (N = 38)	Plaċebo (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Plaċebo (N = 28)
Il-marda tmur għal aghar fl-ahhar 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 għal aghar	>32 ġimgħa	20 ġimgħa	>32 ġimgħa	14-il ġimgħa

^a Rispons Ped ACR 30/50/70 f'ġimgħa 48 kien wisq akbar minn dak ta' pazjenti kkurati bil-plaċebo

^b p = 0.015

^c p = 0.031

Fost dawk li rrispondew f'Ġimgħa 16 (n = 144), ir-rispons Pedjatriku ACR 30/50/70/90 inżamm sa sitt snin fil-fazi OLE f'pazjenti li rċievew Humira matul l-istudju. B'mod globali 19-il individwu, li minnhom 11 mill-grupp ta' linja bażi fil-grupp ta' etajiet ta' bejn 4 sa 12 u 8 ta' linja bażi ta' grupp ta' età 13 sa 17-il sena ġew ittrattati 6 snin jew aktar.

Meta tara kollox, ir-rispons kien ġeneralment ahjar u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu kkurati b'adalimumab u MTX meta mqabbla ma adalimumab wahdu. Meta tkkunsidra dawn ir-riżultati, Kromeya hu rrakomandat biex jiġi użat flimkien ma MTX, u użat wahdu f'pazjenti li ma jistgħux jiehdu 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 JIA moderata jew qawwija. Il-pazjenti rċievew 24 mg/m² tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 20mg ġimgħa iva u ġimgħa le bħala doża wahda mogħtija taħt il-ġilda għal ta' l-anqas 24 ġimgħa. Matul dan l-istudju hafna mill-pazjenti użaw MTX fl-istess hin, b'inqas rapporti li użaw kortikosteroidi jew NSAIDs.

F'ġimgħa 12 u ġimgħa 24, ir-rispons PedACR30 kien ta' 93.5% u 90.0% rispettivament meta intużat 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-fazi OLE f'pazjenti li rċievew 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/m² tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40mg, jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 12-il ġimgħa. Il-perijodu *double-blind* huwa segwit mill-perijodu *open-label* (OL) fejn il-pazjenti rċievew 24 mg/m² (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40mg ġimgħa iva u ġimgħa le mogħtija taħt il-ġilda sa 192 ġimgħa ohra. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mill-linja bażi sa ġimgħa 12 fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite (nefha mhux minhabba sfigurarazzjoni jew ġogi li madhomx jiċċaqalqu flimkien ma' wġigh u/jew sensitività), li kien milhuq b'perċentwali medja ta' tnaqqis ta' -62.6% (bidla perċentwali

medja -88.9%) f'pazjenti fil-grupp ta' Kromeya meta kkumparat ma' -11.6% (bidla perċentwali medja -50.0%) f'pazjenti fil-grupp tal-placebo. Titjib fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite kien mantenut waqt il-perijodu OL fil-ġimgha 156 għall-26 minn 31 (84%) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqa' fl-istudju. Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew titjib kliniku fil-puntu tat-tmim sekondarji bħal numru ta' siti ta' entestie, għadd ta' ġogi sensittivi (TJC), għadd ta' ġogi minfuha (SJC), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Adulti b'artrite rewmatika

Adalimumab ġie evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi kliniċi kollha ta' l-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ġew studjati f'ħames studji randomizzati, u *double-blind* u kontrollati ħafna. Xi pazjenti kienu kkurati għal għal perijodu 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 medikazzjoni waħda anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'dozi minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgha, u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti minn 10 sa 25 mg fil-ġimgha. Dozi ta' 20, 40 jew 80 g ta' adalimumab jew placebo ingħataw ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

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 medikazzjoni waħda anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard. Dozi ta' 20 u 40 mg ta' adalimumab ingħataw permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le, flimkien mal-placebo ġimgha iva u ġimgha le, jew kull ġimgha għal 26 ġimgha; il-placebo ingħataw kull ġimgha għall-istess tul taż-żmien. Ma kienx permess it-tehid ta' medikazzjoni anti-rewmatici 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 dozi ta' minn 12.5 sa 25 mg ta' methotrexate jew kienu intolleranti għal 10 mg ta' methotrexate fil-ġimgha. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Ta' l-ewwel grupp ircevew injezzjonijiet tal-placebo kull ġimgha għal 52 ġimgha. Tat-tieni grupp ircevew 20 mg ta' adalimumab kull ġimgha għal 52 ġimgha. Tat-tielet grupp ircevew 40 mg ta' adalimumab ġimgha iva u ġimgha le u injezzjonijiet tal-placebo ġimgha iva u ġimgha le. Wara li għaddew l-ewwel 52 ġimgha, 457 pazjent ħadu sehem fil-fażi ta' estenzjoni ta' l-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg adalimumab/MTX ġimgha iva u ġimgha 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 kienu jew ma jafux li qegħdin jiehdu medikazzjoni anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew thallew ikomplu jiehdu t-terapija anti-rewmatoloġika u kienu diġà qegħdin jiehdu, u dan sakemm il-kura kienet stabbli għall-perijodu minimu ta' 28 ġurnata. Dawn it-terapiji jinkludu methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti ġew maqsuma bl-adoċ biex jiehdu jew 40 mg adalimumab jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

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 ġimgha iva u ġimgha le/terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg adalimumab mgħoti waħdu ġimgha iva u ġimgha 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 ġimghat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimghat, 497 pazjent ħadu sehem fil-fażi ta' estenzjoni tal-istudju *open-label* fejn ġie amministrat 40 mg ta' adalimumab ġimgha iva u ġimgha 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'ġimgha 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju RA V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'ġimgha 52. F'ġimgha 52, studji RA III u V

kellhom skop primarju addizzjonali tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-risultati ta' l-X-rays). Studju RA III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' hajja.

Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b'adalimumab li jilhqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA I, II u III. Ir-risultati tal-prova fejn ngħatat doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le huma mqassra f' Tabella 9.

Tabella 9 Risponsi għall-ACR fi provi bil-plaċebo bħala kontroll (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 ġimgha, Studju RA II fis-26 ġimgha, u Studju RA III fl-24 u t-52 ġimgha

^b 40 mg adalimumab mgħoti ġimgha iva u ġimgha 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' gogi bl-uġiġ u minfuħa, l-istima ta' l-attività tal-mard u ta' l-uġiġ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti ta' l-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u fis-26 ġimgha meta pparagunati mal-plaċebo. Fi Studju RA III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgha shah.

Fl-istudju RA III *open-label* fil-fazi ta' estenzjoni, hafna mill-pazjenti li kienu qed jirrispondu għal ACR baqghu jirrispondu meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 207 pazjenti li kienu magħzula b'mod każwali u li ngħataw adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, 114-il pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha 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 ġimgha iva u ġimgha 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 studji RA minn I-IV, pazjenti kkurati b'adalimumab laħqu risponsi statistikament sinifikanti għall-ACR 20 u 50 sa minn ġimgha jew tnejn wara li nbdiel 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 sinifikament akbar f'ġimgha 52, milli meta ngħata methotrexate bħala kura waħdu u adalimumab bħala kura waħdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'ġimgha 104 (ara Tabella 10).

**Tabella 10 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						
Ġimgha 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Ġimgha 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
Ġimgha 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
Ġimgha 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Ġimgha 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Ġimgha 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 wahdu u adalimumab u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> . ^{b.} il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab wahdu u adalimumab u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> . ^{c.} il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'adalimumab wahdu u methotrexate wahdu bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> .						

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 ġimgha iva u ġimgha le, 170 pazjent komplew fuq adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha 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'ġimgha 52, 42.9% tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate laħqu titjib kliniku (DAS28 (CRP) < 2.6) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċewew kura b'methotrexate wahdu bħala kura u 23.4% li rċewew adalimumab wahdu 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-tliet ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanostikati b'artrite rewmatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaž-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili ($p=0.447$). Minn 342 suġġetti li originarjament 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 min ta' trattament b'adalimumab. Fost dawn, 109 suġġetti (63.7%) kienu rrapportati 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 giet 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 nġataw adalimumab/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu methotrexate wahdu (ara Tabella 11).

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 pazjenti li originarjament kienu kkurati b'40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha 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-ghaxar sena, 79 minn 207 pazjenti li originarjament kienu kkurati b'40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha 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 11 Tibdil radjografiku medju fuq perjodu ta' 12-il xahar fi studju RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX X 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95% Intervall ta' Konfidenza ^b)	Valur-p
Punteġġ Totali <i>Sharp</i>	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

^amethotrexate

^b95% intervalli ta' konfidenza għad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.

^cIbbażat fuq analizi tar-rank.

^dTnaqqis fl-Ispazju fil-Ġogi (JSN)

Fi studju RA V, il-hsara strutturali fil-ġogi ġiet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali *Sharp* (ara Tabella 12).

**Tabella 12
Tibdil radjografiku medju 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 <i>sharp totali</i>	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 ta' l- 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 monoterapewtiku b'methotrexate u l-kombinazzjoni ta' adalimumab u methotrexate bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

^b il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'monoterapija b'adalimumab u l-kombinazzjoni ta' adalimumab u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

^c il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'monoterapija b'adalimumab u b'monoterapija b'methotrexate bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

Wara kura ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat, il-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzat ilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-Punteġġ Totali *Sharp* ≤ 0.5) kien sinifikament oghla bit-terapija kombinata ta' Humira/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' Humira waħdu (50.7%, p < 0.002 u 44.5%, p < 0.001 rispettivament).

Fl-istudju RA Vestiz bit-tikketta tingħaraf, il-bidla medja mil-linja bażi f' Sena 10 fil-Punteġġ Totali *Sharp* modifikati kienet ta' 10.8, 9.2 u 3.9 fil-pazjenti magħżula b'mod każwali oriġinarjament 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' hajja u funzjoni fizika

Il-kwalità ta' hajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fizika, li f' ġimgħa 52 fi studju RA III kienet skop primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz ta' l-indiċi ta' diżabilità tal-kwestjunarju li

jassessja s-sahha (HAQ) fl-erba' provi originali adegwati u kontrollati hafna li saru. Id-dozi/modi differenti ta' kif jinghata kollha ta' adalimumab fl-erba' studji, urew titjib, mil-linja bazi sa Xahar 6, fl-indici ta' dizabilita' ta' l-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-placebo, u fi Stju RA II gara l-isetss f'gimgha 52. Rizultati ta' l-istharriġ tas-sahha fil-forma l-qasira (SF 36) ghad-dozi/ modi differenti ta' kif jinghata kollha ta' adalimumab fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiziku (PCS), kif ukoll punti li huma statistikament sinifikanti fid-dominju ta' l-ugigh u l-vitalita' ghad-doza ta' 40 mg gimgha iva u gimgha le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-ghejja, 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, hafna mis-suggetti kellhom titjib fil-funzjoni fizika u t-titjib gie mantenut waqt li tkomplet il-kura matul gimgha 520 (120 xahar) tal-kura *open-label*. It-titjib fil-kwalita' ta' hajja gie mkejja sa gimgha 156 (36 xahar) u dan it-titjib gie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi studju RA V, it-titjib fl-indici ta' dizabilita' HAQ u fil-komponent fiziku ta' l-SF 36 wera titjib akbar ($p < 0.001$) ghat-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate versu l-kura b' methotrexate u l-kura b'adalimumab wahdu f'gimgha 52, liema titjib baqa' mantenut matul Gimgha 104. Fost il-250 is-suggett li temmew l-istudju ta'estensjoni open-label, titjib fil-funzjoni fizika nżamm matul l-10 snin ta' trattament.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

L-effikacija ta' adalimumab kienet evalwata fi studju kawwali, *double-blind*, ikkontrollat ta' 114-il pazjent pedjatriku minn 4 snin il-fuq bi psorjasi tal-plakka severa kronika (kif definit minn involviment tal- Evalwazzjoni Globali tat-Tobba (PGA) ≥ 4 jew $> 20\%$ BSA jew $> 10\%$ involviment ta' BSA b'lezzjonijiet hoxnin hafna jew Qasam tal-Psorjasi u Indici tas-Severita' (PASI) ≥ 20 jew ≥ 10 bi klinikament rilevanti involviment tal-wicċ, genitali, jew idejn/saqajn) li ma kienux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u heljoterapija jew fototerapija.

Pazjenti rceview adalimumab 0.8 mg/kg eow (sa 40mg), 0.4 mg/kg eow (sa 20 mg), jew methotrexate 0.1 – 0.4 mg/kg kull gimgha (sa 25 mg). F'gimgha 16, aktar pazjenti maghzula b'mod kawwali u li nghataw adalimumab 0.8 mg/kg kellhom rispons pozittivi tal-effikacija (eż, PASI 75) milli daww kawwali ghal 0.4 mg/kg eow jew MTX.

Tabella 13: Rizultati tal-effikacija tal-psorjasi tal-plakka pedjatrika f'gimgha 16

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0.8mg/kg eow 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 ghal 36 gimgha u mmonitorjati ghat-telf tal-kontroll tal-marda (jigifieri aggravar tal-PGA mill-inqas 2 gradi). Pazjenti kienu mghotija mill-gdid it-trattament ta' adalimumab 0.8 mg/kg eow ghal 16-il gimgha ohra u r-rati ta' rispons li kienu osservati matul it-trattament kienu simili ghall-perjodu precedent ta' *double-blind*: PASI 75 rispons ta' 78.9% (15 minn 19-il suggett) u PGA xejn jew minimali ta' 52.6% (10 minn 19-il suggett).

Fil-perjodu open-label tal-istudju, ir-rispons xejn jew minimali ta' PASI 75 u PGA inżammu ghal 52 gimgha ohra bl-ebda sejbiet godda ghas-sigurtà.

Psorjasi tal-plakka fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka kronika ($\geq 10\%$ involviment BSA u PASI ≥ 12 jew ≥ 10) li kienu kandidati għal terapija sistemika jew fototerapija fi studji każwali, double-blind. 73% tal-pazjenti rreġistrati fl-Studju Psorajisi I u II kienu rċew minn qabel 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 hin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju *double-blind* magħżula b'ordni addoċċ (Studju tal-Psorijasi III).

Studju Psorajisi I (REVEAL) evalwa 1,212-il pazjent fi żmien tliet perjodi tat-trattament. Fil-perjodu A, il-pazjenti rċewew placebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le, tibda ġimgha wara d-doża inizjali. Wara 16-il ġimgha ta' terapija, pazjenti li kisbu mill-inqas rispons PASI 75 (titjib tal-punteġġ PASI ta' mill-inqas 75% relattiv mal-linja bażi), daħlu perjodu B u rċewew open-label 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le. Pazjenti li żammew rispons $\geq$ PASI 75 f'ġimgha 33 u li kienu oriġinarjament f'terapija każwali għal terapija attiva fil-Perjodu A, kienu reġġu ġew randomizzati fil-perjodu C biex jirċievu 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le jew placebo għal 19-il ġimgha oħra. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-punteġġ medju PASI tal-linja bażi kien ta' 18.9 u punteġġ tal-PGA tal-linja bażi varja minn "moderati" (53% tas-suġġetti inklużi) għal "sever" (41%) għal "sever hafna" (6%).

Studju Psorajisi II (CHAMPION) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra methotrexate u placebo f'271 pazjent. Il-pazjenti rċewew il-placebo, doża inizjali ta' MTX 7.5 mg li tizdied sa ġimgha 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le (li tibda ġimgha wara d-doża inizjali) għal 16-il ġimgha. M'hemm l-ebda dejta disponibbli li tqabbel adalimumab u MTX lil hinn minn 16-il ġimgha ta' terapija. Pazjenti li qed jirċievu MTX u li kisbu rispons $\geq$ PASI 50 f'ġimgha 8 u / jew 12 ma rċievewx aktar żidiet fid-doża. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-punteġġ medju PASI tal-linja bażi kien 19.7 u l-punteġġ PGA tal-linja bażi varja minn "hafif" (<1%) għal "moderat" (48%) għal "sever" (46%) għal "sever hafna" (6%).

Pazjenti li jippartecipaw fl-istudji kollha tal-psorjasi Fazi 2 u Fazi 3 kienu eligibbli biex jirreġistraw fi prova ta' estensjoni open-label, fejn adalimumab ġiet mogħtija għal mill-inqas 108 ġimghat oħra.

Fl-istudji Psorajisi I u II, punt ta' tmien primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' PASI 75 mill-linja bażi f'Ġimgha 16 (ara t-Tabelli 14 u 15).

Tabella 14
Ps Studju I (REVEAL) – Riżultati ta' effikaċja f'ġimgha 16

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg eow N=814 n (%)
$\geq$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 Percentaġġ ta' pazjenti li kisbu rispons ta' PASI75 ġie kkalkulat bhala r-rata aġġustata fiċ-ċentru		
^b p<0.001, adalimumab vs. placebo		

Tabella 15
Ps Studju II (CHAMPION) – Riżultati ta’ effikaċja f’ ġimgha 16

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg eow N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) ^{c, d}
PGA: Xejn/minimali	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) ^{a, b}
^a p<0.001 adalimumab vs. placebo ^b p<0.001 adalimumab vs. methotrexate ^c p<0.01 adalimumab vs. placebo ^d p<0.05 adalimumab vs. methotrexate			

Fi Studju Psorajisi I, 28% tal-pazjenti li kienu rrispondew għal PASI 75 u reġġu ġew magħżula b’ordni addoċċ għall-placebo f’ġimgha 33 meta mqabbla ma’ 5% li komplew jirċievu adalimumab, p<0.001, esperjenzaw “telf ta’ rispons adegwat” (punteġġ ta’ PASI wara ġimgha 33 u f’ġimgha 52 jew qabilha, li rriżulta f’rispons ta’ PASI ta’ <50 relatat mal-linja bażi b’ zieda minima ta’ 6 punt fil-punteġġ ta’ PASI relattiv ma’ ġimgha 33). Mill-pazjenti li tilfu rispons adegwat wara li reġġu ġew randomizzati għall-placebo li mbagħad irregistraw fil-prova ta’ estensjoni open-label, 38% (25/66) u 55% (36/66) reġġu ziedu rispons għal PASI 75 wara 12 u 24 ġimgha li reġġu ġew ittrattati, rispettivament.

Total ta’ 233 suġġetti li kienu rrispondew għal PASI 75 f’ġimgha 16 u ġimgha 33, irċievw terapija kontinwa ta’ adalimumab għal 52 ġimgha fi Studju Psorajisi I, u adalimumab kontinwa fil-prova ta’ estensjoni open-label. Ir-rati ta’ rispons ta’ xejn jew minimali ta’ PASI 75 u PGA f’dawn il-pazjenti kienu 74.7% u 59.0% rispettivament, wara 108 ġimghat ohra ta’ terapija open-label (total ta’ 160 ġimgha). F’analizi li fiha l-pazjenti kollha li ħarġu mill-istudju minhabba avvenimenti avversi jew nuqqas ta’ effikaċja, jew fejn id-doża eskalat, kienu kkunsidrati li ma rrispondewx, Ir-rati ta’ rispons ta’ xejn jew minimali ta’ PASI 75 u PGA f’dawn il-pazjenti kienu 69.6% u 55.7%, rispettivament, wara 108 ġimghat ohra ta’ terapija open-label (total ta’ 160 ġimgha).

Total ta’ 347 suġġetti li rrispondew b’mod stabbli, hadu sehem f’evalwazzjoni tal-irtirar u trattament mill-ġdid fi studju ta’ estensjoni open-label. Matul il-perjodu tal-irtirar, is-sintomi ta’ psorjasi rritornaw matul iż-żmien, bi żmien medjan ta’ madwar 5 xhur biex jerga’ joghla (tnaqqis għal PGA “moderati” jew aghar). Hadd minn dawn il-pazjenti ma esperjenzaw sintomi ta’ qabel matul il-perjodu ta’ rtirar. Total ta’ 76.5% (218/285) tal-pazjenti li dahlu fil-perjodu tat-trattament mill-ġdid kellhom rispons ta’ PGA “xejn” jew “minimali” wara 16-il ġimgha ta’ trattament mill-ġdid, irrispettivament jekk dawn irkadew matul l-irtirar (69.1% [123/178] u 88.8% [95/107] tal pazjenti li rkadew u li ma rkadewx waqt il-perjodu ta’ irtirar, rispettivament). Profil ta’ sigurtà simili ġie osservat matul trattament mill-ġdid bħal qabel l-irtirar.

Intwera li kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi fil-DLQI (Indiċi tad-Dermatologija Kwalità ta’ Hajja), f’Ġimgha 16 meta mqabbla mal-placebo (Studju I u II) u MTX (Studju II). Fi studju I, it-titjib fil-punteġġi sommarji tal-komponent fiżiku u mentali tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbla mal-placebo.

Fi studju ta’ estensjoni open-label, għal pazjenti li d-doża eskalat minn 40 mg ġimgha iva u ġimgha le għal 40 mg kull ġimgha minhabba rispons PASI taht 50%, 26.4% (92/349) u 37.8% (132/349) tal-pazjenti kisbu rispons ta’ PASI 75 f’ġimgha 12 u 24, rispettivament.

Fl-istudju tal-psorijasi III (REACH), l-effikaċja u s-sigurtà ta’ adalimumab kienu kkumparati mal-placebo 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 rċievw doża inizjali ta’ 80 mg segwita b’doża ta’ 40 mg ġimgha iva u ġimgha le (li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgha mid-doża inizjali)

jew placebo għal 16-il ġimgħa. F'ġimgħa 16, kien hemm proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti li rċewew adalimumab lehqg PGA ta' 'ċar' jew 'kwazi ċar' għal psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċewew il-placebo (30.6% kontra 4.3%, rispettivament [$p=0.014$])

Fl-istudju Psorjasi IV ġew mqabbla l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ma' placebo f'217 pazjent adult b' psorjasi tad-dwiefer moderata għal severa. Il-pazjenti irċievew doża tal-bidu ta' 80mg adalimumab segwit minn 40mg ġimgħa iva u ġimgħa le (din tinbeda minn ġimgħa wara d-doża tal-bidu) jew placebo 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 16). Adalimumab wriet benefiċċju tat-trattament f'pazjenti b-psorjasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involvement tal-ġilda ($BSA \geq 10\%$ (60% tal-pazjenti) u $BSA < 10\%$ u $\geq 5\%$ (40% tal-pazjenti)).

Tabella 16
Ps Studju IV Riżultati tal-effikaċja wara 16, 26 u 52 ġimgħa

Punt ta' Tmiem	16-il Ġimgħa bi placebo bħala kontroll		26 Ġimgħa bi placebo bħala kontroll		52 Ġimgħa open-label
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eow N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg kull eow N=109	Adalimumab 40 mg kull eow N=80
$\geq$ 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 perċentwal tat- total tad-dwiefer NAPSI (%)	-7.8	-44.2 ^a	-11.5	-56.2 ^a	-72.2
^a $p < 0.001$, adalimumab kontra placebo					

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

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 suġġetti pedjatriċi li għandhom bejn 6 u 17 (inkluz) –il sena, bil-marda *Crohn* (CD) moderata sa severa definita bħala riżultat tal-Indiċi tal-Attività tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fit-tfal (PCDAI) > 30 . F'dawn is-suġġetti, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluz kortikosteroidi u/jew immunomodulatori) għal CD. Is-suġġetti setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kienux jittolleraw infliximab.

Is-suġġetti kollha ngħataw kura 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 suġġetti ≥ 40 kg, u 80 mg u 40 mg, rispettivament, għal suġġetti < 40 kg.

F'ġimgħa 4, is-suġġetti 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 19.

Tabella 17
Reġim ta' manteniment

Piż tal-pazjent	Doża baxxa	Doża standard
-----------------	------------	---------------

< 40 kg	10 mg eow	20 mg eow
≥ 40 kg	20 mg eow	40 mg eow

Riżultati tal-Effikaċja Il-punt tat-tmiem primarju kien il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku f'gimgha 26, definit bħala riżultat tal-PCDAI □ 10.

Ir-rati tal-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons kliniku (definit bħala tnaqqis fir-riżultat tal-PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mill-linja bażi) huma preżentati f'Tabella 18. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori huma preżentati f'Tabella 19.

Tabella 18 Studju ta' CD fit-tfal Qlib għall-aħjar fl-istat Kliniku u Rispons Kliniku tal-PCDAI			
	Doża standard 40/20 mg eow N = 93	Doża baxxa 20/10 mg eow N = 95	Valur p *
Gimgha 26			
Qlib għall-aħjar fl-istat kliniku	38.7%	28.4%	0.075
Rispons kliniku	59.1%	48.4%	0.073
Gimgha 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 paragon tad-Doża Standard <i>kontra</i> Doża Baxxa.			

Tabella 19 Studju ta' CD fit-Tfal Twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori u fejqa tal-fistla			
	Doża standard 40/20 mg eow N= 33	Doża baxxa 20/10 mg eow N=38	Valur p¹
Twaqqif tal-kortikosteroidi			
Gimgha 26	84.8%	65.8%	0.066
Gimgha 52	69.7%	60.5%	0.420
Twaqqif tal-immunomodulatori²	N=60	N=57	
Gimgha 52	30.0%	29.8%	0.983
Fejqa tal-fistla³	N=15	N=21	
Gimgha 26	46.7%	38.1%	0.608
Gimgha 52,	40.0%	23.8%	0.303

¹ valur p li huwa paragon tad-Doża Standard *kontra* Doża Baxxa.

² Kura bl-immunosuppressanti setgħat tkun mwaqqfa biss f'gimgha 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk is-sugġett lehaq il-kriterji tar-rispons kliniku

³ definita bħala l-gheluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekkutivi wara l-linja bażi

Żidiet statistikament sinifikanti (titjib) mil-linja bażi sa gimgha 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-hajja (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 kompli jkun fil-remissjoni klinika, u 92.0% (46/50) tal-pazjenti komplew ikollhom rispons kliniku għal kull PCDAI.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew stimati fil 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* (CDAI) ≥ 220 u ≤ 450) fi studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo, li saru b'mod kawwali. Dożi stabbli ta' aminosalicylates, kortikosteroidi, u/jew aġenti immunomodulatorji mittiehda fl-istess waqt, kienu permessi u 80% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas wahda minn dawn il-medicini.

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 hađu antagonist ta' TNF ġew imqassma bl-addoċċ f'wieħed minn erbgħa gruppi ta' nies li kienu qegħdin jiehdu l-kura; plaċebo f'gimghat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2, 80 mg f'gimgha 0 u 40 mg f'gimgha 2, u 40 mg f'gimgha 0 u 20 mg f'gimgha 2. Fi studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqghu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2 jew plaċebo f'gimghat 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew esklużi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

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

Ir-rati ta' kemm kien hemm qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u l-rispons fi studju CD I u studju CD II huma preżentati f'Tabella 20.

Tabella 20
Qlib għall-aħjar fl-istat Kliniku u Rispons
(Persentaġġ ta' Pazjenti)

	Studju I ta' CD: Pazjenti li qatt ma hađu infliximab			Studju II ta' CD: Pazjenti li kienu diġà hađu 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
Gimgha 4					
Titjib kliniku	12%	24%	36%*	7%	21%*
Rispons kliniku (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Il-valuri-p kollha huma paragoni 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 milhuqa sa gimgha 8 u fil-grupp tal-160/80 mg, l-effetti avversi ġew innutati b'mod aktar frekwenti.

Fi studju CD III, f'gimgha 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analizi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'gimgha 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 21.

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

In-numru ta' kazijiet li kienu jehtiegu li jmorru l-isptar jew jiġu operati naqas b'mod statistikament sinifikanti meta adalimumab kien imqabbel mal-placebo f'gimgha 56.

Tabella 21
Iż-żamma tat-titjib kliniku u tar-rispons
(persentaġġ ta' pazjenti)

	Placebo	40 mg Adalimumab gimgha iva u gimgha le	40 mg Adalimumab kull gimgha
Ġimgha 26	N=170	N=172	N=157
Titjib kliniku	17%	40%*	47%*
Rispons kliniku (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pazjenti li kellhom titjib minghajr steroidi għal ≥ 90 ġurnata ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Ġimgha 56	N=170	N=172	N=157
Titjib kliniku	12%	36%*	41%*
Rispons kliniku (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pazjenti li kellhom titjib minghajr steroidi 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-placebo

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

^a Minn dawk li jirċievu l-kortikosterjdi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'gimgha 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw adalimumab biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa gimgha 12 meta komparati ma' 30% ta' pazjenti li jirċievu l-placebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi whud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa gimgha 4 jiġi benefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla sa gimgha 12. Terapija li tkomplet wara gimgha 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-fejqa kliniku tagħhom. Ir-rispons kliniku (CR-100) kien mantenut f'102 u 233 pazjent, rispettivament.

Kwalità ta' Hajja

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

Uveite Pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali, *double masked*, studju ikkontrollat 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 gimgha bi trattament ta'

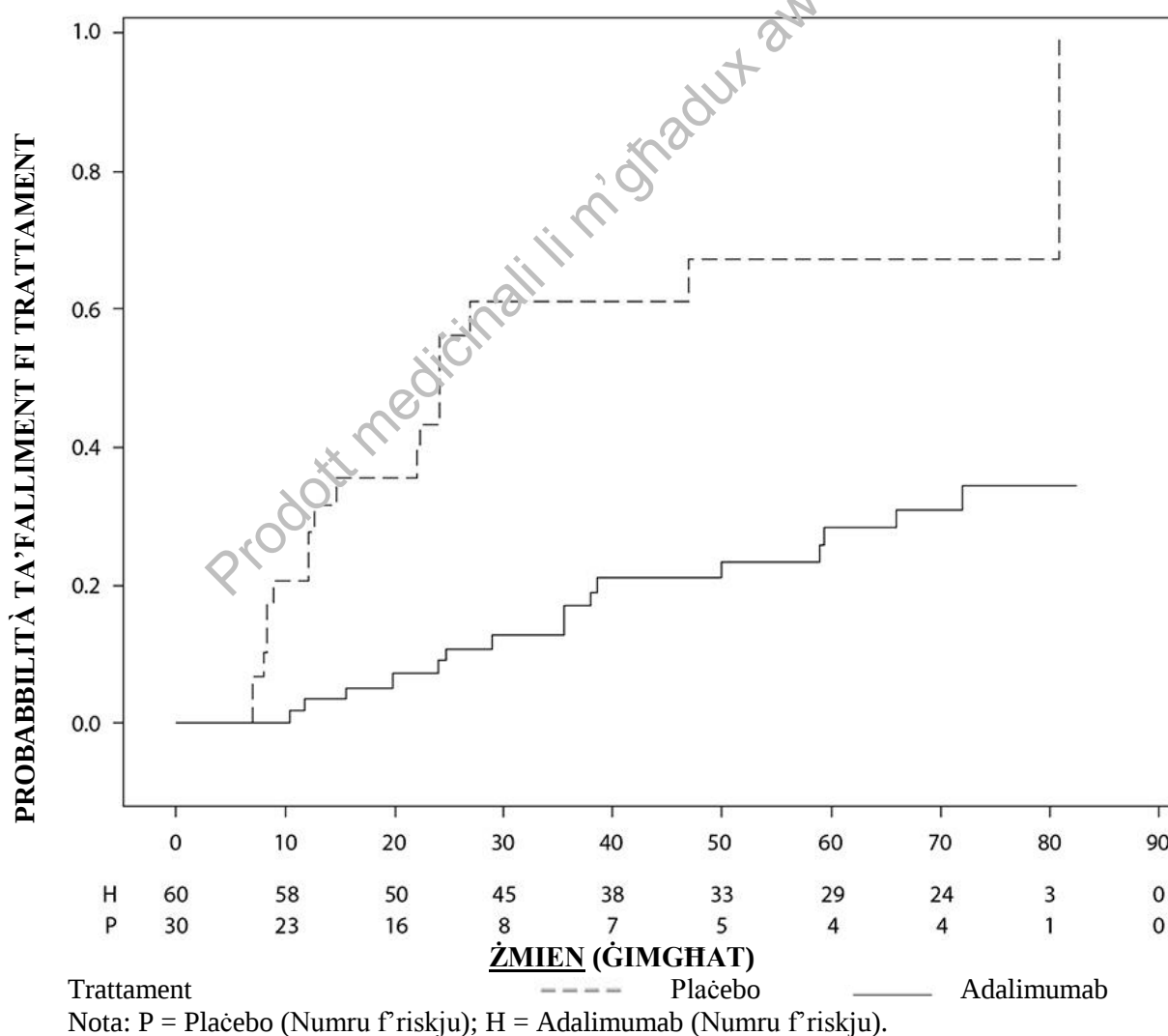
methotrexate. Il-pazjenti rċivew placebo jew 20 mg adalimumab (jekk <30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥ 30 kg) għimgha iva u għimgha le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta' methotrexate.

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' estenzjoni ta' żmien.

Rispons Kliniku

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti l-hin għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-placebo (Ara Figura 1, $P < 0.0001$ mit-test ta' log rank). Il-hin medjan għall-falliment ta' trattament kien ta' 24.1 għimghat għal individwi kkurati bi placebo, filwaqt li l-hin 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-placebo, kif inhu muri mill-proporzjon ta' periklu (HR = 0.25 [95% CI: 0.12, 0.49]).

Figura 1: Kurvi ta' Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment fl-istudju pedjatriku tal-uveite



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 placebo (UV I u II). Il-pazjenti rċevew placebo jew adalimumab b'doża inizzjali ta' 80 mg segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le li tibda ġimgha wara l-ewwel doża. Kienu permessi dożi konkomitanti u stabbli ta' immunosoppressant wieħed mhux bijologiku.

Studju UV I evalwa 217 –il pazjent b'uveite attiva minkejja t-trattament b'kortikosteroidi (prednisone orali f'doża ta' 10 sa 60 mg/kuljum). Il-pazjenti kollha rċevew doża standardizzata ta' ġimghatejn ta' prednisone 60mg/jum meta ddahlu fl-istudju segwit minn skeda obbligatorja li d-doża tiġi mnaqqsa ftit ftit, bi twaqqif komplut tal-kortikosteroidi sa ġimgha 15.

Studju UV II evalwa 226 pazjent b'uveite inattiv li jehtiegu trattament kroniku ta' kortikosteroidi (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-kortikosteroidi sa ġimgha 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).

Rispons Klinikju

Riżultati minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li nġhataw placebo (Ara t-Tabella 24). Iż-żewġ studji wrew effett kmieni u sostnut ta' adalimumab fuq ir-rata tal-falliment tat-trattament kontra l-placebo (ara Figura 2).

Tabella 22
Żmien għall-falliment tat-trattament fi studji UV I and UV II

Analizi Trattament	N	Falliment N (%)	Żmien medjan sal-falliment (xhur)	HR ^a	CI 95% għall-HR ^a	Valur p ^b
Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgha 6 fi studju UV I						
Analizi primarja (ITT)						
Placebo	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 ġimgha 2 fi studju UV II						
Analizi primarja (ITT)						
Placebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

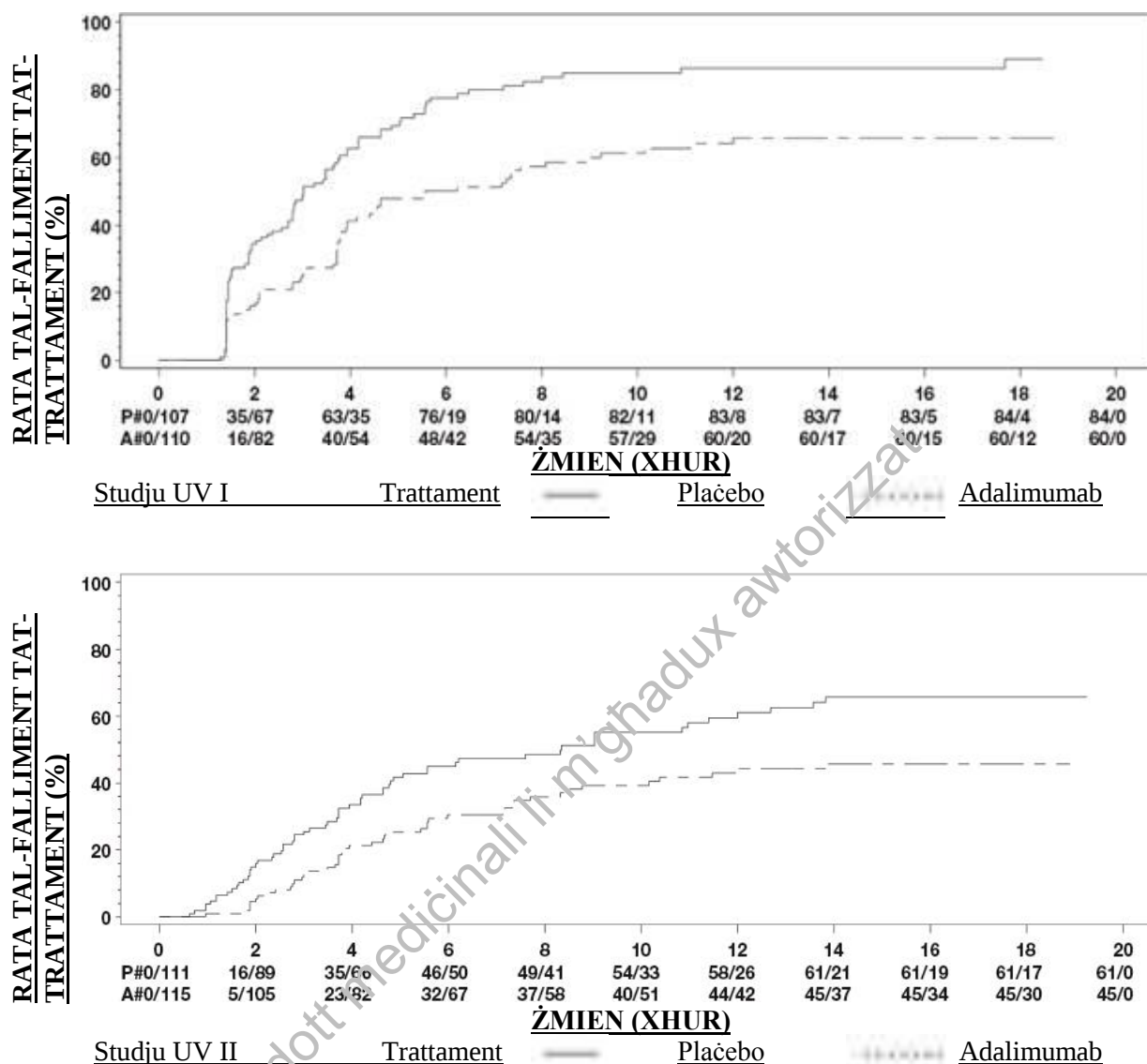
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgha 6 (Studju UV I), jew fi jew wara ġimgha 2 (Studju UV II), kien magħdud bħala avveniment. Dawk li waqfu minhabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċensurati fi żmien li waqfu.

^a HR ta' adalimumab vs placebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.

^b valur p ta' 2 naħat minn test log rank.

^c NE = mhux stmat. Anqas minn nofs is-sugġetti li kellhom riskju kellhom avveniment.

Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgha 6 (Studju UV I) jew ġimgha 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 adalimumab kontra placebo għal kull komponent tal-falliment tat-trattament. Fi studju UV II, kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti għal akutezza viziva biss, iżda l-komponenti l-oħra kienu numerikament favur adalimumab.

Mill-417 is-sugġett inklużi fl-estensjoni mhux ikkontrollata fit-tul tal-Istudju UV I u UV II, 46 individwu kienu meqjusa ineligibbli (eż. Kumplikazzjonijiet żviluppati sekondarji għal retinopatija diabetika, minhabba kirurġija tal-katarretti jew *vitrectomy*) u kienu esklużi mill-analiżi primarja tal-effikaċja. Mit-371 pazjent li fadal, 276 pazjent evalwabbli laħqu 78 ġimgha ta' trattament b'adalimumab *open-label*. Ibbażat fuq l-approċċ tad-dejta osservat, 222 (80.4%) kienu f'sekwenza (l-ebda leżjoni infjammatorja attiva, grad ta' ċellula AC $\leq 0.5+$, VH grad $\leq 0.5+$) b'doża ta' steroidi konkomitanti ≤ 7.5 mg kuljum, u 184 (66.7%) kienu bla kwiesċenza ta' steroidi. Il-BCVA ittjiebet jew inżammet (<5 ittri deterjorazzjoni) f'88.4% tal-ghajnejn f'ġimgha 78. Fost il-pazjenti li waqqfu l-istudju qabel il-ġimgha 78, 11% waqqfu minhabba avvenimenti avversi, u 5% minhabba rispons insuffiċjenti għal trattament b'adalimumab.

Kwalità tal-Hajja

Eżitu tar-rappurtar tal-pazjent rigward il-funzjoni relatati mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab gie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tas-sottopunteġġ b'differenzi medji statistikament sinifikanti għall-viżjoni ġenerali, uġiġh fl-ghajn, 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.

Immunogeniċità

Antikorpi antiadalimumab jistgħu jizviluppaw waqt it-trattament 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

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-prodott medikinali ta' referenza li fih adalimumab f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'kolite ulċerattiva, ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

Wara t-tehid ta' 24 mg/m² (sa massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ (JIA) li kellhom 4 sa 17-il sena, *trough steady-state* medju ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla minn ġimgha 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/m² *trough steady-state* medju ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum kien 6.0 ± 5.1 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/m² (sa massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgha iva u ġimgha 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'ġimgha 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 (sa massimu ta' 40 mg) taħt il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le lill-pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika, il-medja ± SD ta' konċentrazzjoni minimali medja fissa ta' adalimumab kienet ta' madwar 7.4 ± 5.8 g/mL (79% CV).

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'ġimgha 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddeppendi fuq il-punt ta' qiegħ tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'ġimgha 4, il-pazjenti kienu magħzula b'mod każwali 1:1 għal doża ta' manteniment Standard (40/20 mg eow) jew Baxxa (20/10 mg eow) fil-grupp ta' nies li qed jiehdu l-kura fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-serum milhuqa f'ġimgha 4 kienu 15.7±6.6 µg/ml għall-pazjenti > 40 kg (160/80 mg) u 10.6±6.1 µg/ml għall-pazjenti < 40 kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti li baqgħu jiehdu l-kura każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab fis-serum f'ġimgha 52 kienet 9.5±5.6 µg/mL għal grupp li qed jingħata Doża

Standard u 3.5 ± 2.2 $\mu\text{g/mL}$ ghal grupp li qed jinghata Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqghu jirċievu kura b'adalimumab eow ghal 52 ġimgha. Ghal pazjenti li d-doża żdidet minn eow ghal reġim ta' kull ġimgha, il-medja ($\pm$ SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab f'ġimgha 52 kienet 15.3 ± 11.4 $\mu\text{g/mL}$ (40/20 mg, kull ġimgha) u 6.7 ± 3.5 $\mu\text{g/mL}$ (20/10 mg, kull ġimgha).

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 ohra (psorijasi pedjatrika, artrite idjopatika minorenni, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata mal-entesite). M'hemmx taghrif 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 ghal zieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

Relazzjoni bejn espożizzjoni u rispons fil-popolazzjoni pedjatrika
Fuq il-baži 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 PedACR 50. Il-konċentrazzjoni apparenti ta' adalimumab fil-plażma li tipproduċi nofs il-probabbiltà massima ta' rispons PedACR 50 (EC50) kienet ta' 3 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/mL}$).

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 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI 0.4-47.6 u 1.9-10.5, rispettivament).

Adulti

Wara t-tehid taht il-ġilda ta' doża wahda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kien bil-mod, bl-ogħla punt ta' konċentrazzjoni fis-serum jintlahaq madwar 5 ijiem wara li jittiehed. Il-biodisponibiltà medja assoluta ta' adalimumab sumata minn tliet studji wara t-tehid ta' doża wahda ta' 40 mg taht il-ġilda kienet ta' 64%. Wara doži wahdenin mehuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjoni kienet proporzjonali għad-doża. Wara doži ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tnehhija mill-ġisem varjat minn 11 sa 15 mL/siegha, il-volum ta' distribuzzjoni (Vss) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-faži terminali kienet ta' bejn wiehded u iehor gimagħtejn. Il-konċentrazzjoni ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' hafna pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika varjaw minn 31-96% minn daww fis-serum.

Wara t-tehid ta' adalimumab 40 mg taht il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le f'pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika (AR), il-konċentrazzjoni minimali medja fissa kienet ta' bejn wiehded u iehor 5 $\mu\text{g/mL}$ (mingħajr t-tehid konkumitanti ta' methotrexate) u minn 8 sa 9 $\mu\text{g/mL}$ (bit-tehid konkumitanti ta' methotrexate), rispettivament. Il-livelli minimali fissi fis-serum ta' adalimumab żdiedu bejn wiehded u iehor proporzjonalment mad-doża wara t-tehid ta' 20, 40 u 80 mg dożaġġ ta' injezzjoni taht il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le u kull ġimgha.

F'pazjenti adulti bi psorjasi, il-konċentrazzjoni minimali medja fissa kienet 5 $\mu\text{g/mL}$ waqt trattament ta' adalimumab wahdu. 40 mg ġimgha iva u ġimgha le.

F'pazjenti bil-marda ta' Crohn, id-doża ta' tagħbija ta' 80 mg adalimumab f'ġimgha 0 segwita minn 40 mg adalimumab fi ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 5.5 $\mu\text{g/mL}$ matul il-perjodu ta' induzzjoni. Doża ta' tagħbija ta' 160 mg adalimumab f'ġimgha 0 segwita minn 80 mg adalimumab fuq ġimgha 2 tikseb konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 12 $\mu\text{g/mL}$ matul il-perjodu ta' induzzjoni. Livelli baxxi ta' livelli stabbli medji ta' madwar 7 $\mu\text{g/mL}$ ġew osservati f'pazjenti bil-marda ta' Crohn li ngħataw doża ta' manteniment ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le.

F'pazjenti adulti li kellhom uveite, doża ta' tagħbija ta' 80 mg adalimumab f'gimgha 0 segwita minn 40 mg adalimumab kull gimgha li tibda mill-gimgha 1, irriżultat f'konċentrazzjonijiet stabbli medji ta' madwar 8 sa 10 µg/mL.

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

Eliminazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bi sħarriġ 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. Gie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab hieles (mhux imwahaħal 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 tal-medicina

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq effett tossiku minn doża waħda, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-.

Sar studju fuq l-effett tat-tossiċità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinomorli li b' 0, 30 u 100mk/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 standard ta' fertilità u tossiċità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korpi li jirreaġixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u għal-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dihydrate
Mannitol
Sodium chloride
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Kromeja 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni għal użu pedjatriku jista' jinżamm f'temperaturi sa massimu ta' 25°C għal perijdu ta' 14-il jum. Il-kunjett għandu jiġi protett mid-dawl, u għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien 14-il jum.

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

Kromeja 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni għal użu pedjatriku f'kunnett li jintuża darba waħda biss

0.8 mL ta' soluzzjoni f'kunnett (hgieg tip I) b'tapp tal-lastku (lastku sintetiku) u sigill ikkompresat tal-aluminju.

Kull kaxxa fiha kunjett 1, siringa tal-injezzjoni sterili 1, labra sterili 1, adapter tal-kunjett 1 u 2 kuxxinetti bl-alkohol.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Germanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1357/001

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

2 t'April 2019

10. DATA TA' REVIZJONI 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 GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
L-Iżvizzera

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
L-Awstrija

Merck Serono S.p.a.
Via delle Magnolie 15
Loc. frazione Zona Industriale
70026 - Modugno (BA)
L-Italja

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma m'izzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.>

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

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

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

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

Il-Kartuniet ta' Tfakkir għall-Pazjent (adulti u pedjatriċi) fihom l-elementi ewlenin li ġejjin

- infezzjonijiet, inkluż tuberkułosi
- kanċer
- problemi fis-sistema nervuża
- tilqim

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Siringa waħda ta' 0.8 ml mimlija għal-lest fiha 40 mg adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate mannitol, sodium chloride, citric acid monohydrate, sodium citrate, , polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
2 siringi mimlija għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkohol
6 siringi mimlija għal-lest
6 kuxxinetti bl-alkohol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu għal taht il-gilda
Għal użu ta' darba biss.

Iftah hawn

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

Ara il-fuljett ta' tagħrif għal dettalji fuq hażna alternattiva.

Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kromeya 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:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kromeja 40 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

0.8 ml

6. OHRAJN

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Pinna wahda ta' 0.8 ml mimlija għal-lest fiha 40 mg adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, mannitol, sodium chloride, citric acid monohydrate, sodium citrate, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet..

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
2 pinen mimlijin għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkoħol
6 siringi mimlijin ħal-lest
6 kuxxinetti tal-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu għal taht il-gilda
Għal użu ta' darba biss

Iftah hawn

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.
Ara il-fuljett ta' tagħrif għal dettalji fuq hażna alternattiva.

Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra sabiex tippoteġiha mid-dawl.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1357/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kromeya 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:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-PINNA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kromeya 40 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

0.8 ml

6. OHRAJN

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Kromeya 40 mg/0.8 ml soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu pedjatriku
adalimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett wiehed ta' 0.8 ml li fih 40 mg adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, mannitol, sodium chloride, citric acid monohydrate, sodium citrate, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunnett wiehed 1
Siringa sterili għall-injezzjoni 1
Labra sterili 1
Adapter tal-kunnett
2 kuxxinetti bl-alkohol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu għal taht il-ġilda
Kull oġġett jintuża darba biss. Iftaħ hawn.

Iftaħ hawn

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġih mid-dawl

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1357/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kromeya 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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kromeja 40 mg/0.8 ml injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

40 mg/0.8 ml

6. OHRAJN

Għal użu ta' darba biss

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll' kartuna ta' tfakkir għall-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Kromeya u waqt il-kura bi Kromeya. Żomm il-kartuna ta' tfakkir għall-pazjent fuqek – waqt it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni tiegħek (jew tal-wild tiegħek) ta' Kromeya.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha li persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4).

X'fih dan il-fuljett:

1. X'inhu Kromeya u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kromeya
3. Kif għandek tuża Kromeya
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahzen Kromeya
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhu Kromeya u għalxiex jintuża

Kromeya fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (difiza) ta' ġismek.

Kromeya huwa intenzjonat għall-kura ta' mard infjammatorju li ġej:

- artrite reumatika
- artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ
- artrite relatata mal-entesite
- *ankylosing spondylitis*
- *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' *ankylosing spondylitis*
- artrite psorjatika
- psorijasiil-marda ta' *Crohn*
- kolite ulċerattiva
- uveite mhux infettiva

Is-sustanza attiva fi Kromeya, adalimumab, hija antikorp monoklonali. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jagħrfu lil u jehlu ma' proteini speċifiċi fil-mira fil-ġisem.

Fil-mira ta' adalimumab hemm proteina ohra li tissejjah il-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF α , tumour necrosis factor), li tinsab f'livelli aktar gholja f'mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Hija medicina li tnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni ta' dan il-mard. Billi jitwahhal ma' TNF α , Kromeya jimblokka l-azzjoni tiegħu u jnaqqas l-infjammazzjoni ta' dan il-mard.

Artrite rewmatika

L-artrite rewmatika hi marda infjammatorja tal-ġogi.

Kromeya jintuża biex jittratta artrite rewmatika fl-adulti. Jekk inti tbat minn artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa, tista' għall-ewwel tinghata medicini ohra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bhal methotrexate. Jekk dawn il-medicini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, inti tinghata Kromeya għall-kura tal-artrite rewmatika.

Kromeya jista' ukoll jintuża għall-kura tal-artrite rewmatika attiva u progressiva severa, minghajr ma tkun inghatat kura b'methotrexate qabel.

Ġie ppruvat li Kromeya jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fizika.

Ġeneralment, Kromeya jintuża ma' methotrexate. Jekk it-tabib tiegħek jiddeciedi li methotrexate m'huwiex adattat, Kromeya jista' jinghata wahdu.

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite

L-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li ġeneralment jitfaċċaw l-ewwel darba fit-tfulija.

Kromeya jintuża għal trattament tal-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ fit-tfal ta' bejn 2 u 17-il sena u artrite relatata mal-entesite fit-tfal u adolexxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. Pazjenti jistgħu għall-ewwel jinghataw medicini ohra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bhal methotrexate. Jekk dawn il-medicini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti ser jinghataw Kromeya għall-kura tal-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite.

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

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

Kromeya jintuża fl-adulti bħala trattament għal dawn il-kundizzjonijiet. Jekk int għandek ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis minghajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis inti l-ewwel tinghata medicini ohra. Jekk dawn il-medicini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, inti ser tinghata Kromeya biex jitnaqqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Artrite psorjatika

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

Kromeya jintuża għal trattament ta' artrite psorjatika fl-adulti. Kromeya jista' jnaqqas il-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u jtejjeb il-funzjoni fizika.

Psorjasi tal-plakka fl-adulti u fit-tfal

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jifrarfar, rqajja' bil-qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Il-psorjasi tal-plakka tista' taffetwa wkoll id-dwiefer, li gġelghom jifarku, jihxinu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li tista' tkun bl-uġiġh.

Huwa maħsub li l-psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immuni tal-gisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Kromeya jintuża għal trattament ta' psorijasi tal-plakka minn moderata sa severa fl-adulti. . Kromeya jintuża wkoll biex jitratta psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u adolexxenti li għandhom minn 4 sa 17-il sena li għalihom mediċini applikati fuq il-ġilda u trattament b'dawl UV ma hadmux tajjeb hafna jew mhumiex adattati.

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

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja fl-imsaren.

Kromeya jintuża għall-kura tal-marda ta' Crohn fl-adulti u fit-tfal li għandhom bejn 6 sa 17-il sena. Jekk għandek il-marda ta' Crohn, inti ser tinghata l-ewwel mediċini oħrajn. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti ser tinghata Kromeya biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda ta' Crohn tiegħek.

Kolite ulċerattiva

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana.

Kromeya jintuża bħala trattament ta' kolite ulċerattiva fl-adulti. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, għall-ewwel inti ser tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, inti ser tinghata Kromeya 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-għajnejn. L-infjammazzjoni twassal għal tnaqqis fil-vista u/jew il-preżenza ta' galleganti fl-għajnejn (punti suwed jew frak li jiċċaqilqu fil-kamp tal-vista). Kromeya jagħixxi b'li jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Kromeya jintuża biex jitratta:

- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' wara tal-għajnejn
- tfal li għandhom età minn sentejn b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-għajnejn

2. X'għandek tkun ta' qabel ma tuża Kromeya

Tużax Kromeya

- jekk int allergiku għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek infezzjoni severa, li tinkludi t-tuberkulozi, sepsis (avvelenament tad-demem) jew infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn (infezzjonijiet mhux tas-soltu assoċjati ma' sistema immuni dgħajfa). Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, thossok għajjien, problemi tas-sniien (ara Twissijiet u prekawzjonijiet).
- jekk tbat i minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tuża Kromeya.

Reazzjoni allergika

- Jekk inti tesperjenza reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Kromeya, 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 (pereżempju, ulċera fir-rigħel) kellek lit-tabib tiegħek qabel tibda Kromeya. Jekk għandek xi dubju, kellek lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Kromeya, jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jżid jekk il-funzjoni tal-pulmun tiegħek tkun imnaqqs. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkużi, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parasiġi jew batterji jew organiżmi infettivi oħrajn u sepsis (avvelenament tad-demm). F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-sni. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Kromeya għal ftit żmien.

Tuberkużi (TB)

- Peress illi ġew irrappurtati każi ta' tuberkużi f'pazjenti l-kurati b'adalimumab, qabel tibda Kromeya, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkużi. Dan jinkludi eżami mediku fid-dettal inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet xierqa għall-iċċekkjar (eżempju X-ray tas-sider u test tat-tuberkużi). It-tweġiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mnizzla fuq il-**kartuna ta' tfaċċir għall-pazjent**. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkużi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkużi. It-tuberkużi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk inti rċivejt trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkużi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkużi (sogħla persistenti, tnaqqis fil-piż, telq, deni ħafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ivvjaġġar/infezzjoni rikorrenti

- Għarraf lit-tabib tiegħek jekk toqghod jew ser tivvjaġġa f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis* jew *blastomycosis* huma komuni.
- Għarraf lit-tabib tiegħek f'każ illi inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet rikorrenti, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandek HBV attiv jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdur l-HBV, għarraf lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. Adalimumab jista' jikkawża riattivazzjoni ta' HBV f'pazjenti li jgħorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tiegħu medicini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-HBV tista' tpoġġilek ħaftek fil-periklu.

Aktar minn 65 sena

- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment waqt li qed tiegħu Kromeya. Int u t-tabib tiegħek għandkom toqghodu attenti b'mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi kkurat b'Kromeya. Importanti li tinforma lit-tabib tiegħek jekk tara sintomi ta' infezzjonijiet bħal deni, feriti, thossok għajjen jew jekk ikollok xi problemi fis-sni.

Interventi kirurġiċi jew dentali

- Jekk inti se tagħmel xi operazzjoni jew se tagħmel xi intervent tas-snien, għarraf lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tiehu Kromeya. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Kromeya għal ftit żmien.

Mard demyelinating

- Jekk inti tbat minn jew jiżviluppalek mard li jaffetwa t-tneħħija *tamyelin* tan-nervituri (marda li taffetwa s-saff iżolanti madwar in-nervi, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Kromeya. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tesperjenza sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tneħħim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċertu tilqim fih għamliet hajjin imma mdgħajfin ta' batterji u virusi u m'għandhomx jingħataw waqt li jkun qiegħed jingħata t-trattament bi Kromeya f'każ li jikkaġunaw infezzjonijiet. Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi tilqim. Huwa makomandat li, jekk possibbli t-tfal jingħataw it-tilqim kollu skedat skont l-età tagħhom qabel ma jinbeda t-trattament b'Kromeya. Jekk hadt Kromeya waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek tista' tkun f'risku akbar għal-infezzjoni sa hames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa importanti li tghid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Kromeya waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tiehu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Huwa importanti illi inti tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk tbat minn insuffiċjenza hafifa tal-qalb u qiegħed tingħata l-kura bi Kromeya, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Jekk inti tiżviluppa sintomi għodda, jew jiggravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew neġha fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatement.

Deni, tbenġil, emorraġija jew tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demem li jiġġieldu l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demem. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew titbenġel faċilment jew johroġlok id-demem faċilment, jew tkun pallidu hafna, sejjah lit-tabib tiegħek immedjatement. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.

Kanċer

- Kien hemm każi rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer fi tfal u adulti li kienu qed jieħdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukaw t-TNFα. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom limfoma u lewkimja (kanċers li jaffetwaw id-demem u l-mudullun). Jekk tiehu Kromeya jista' jikber r-riskju li jaqbdem limfoma, lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' limfoma aħrax, tfaċċja f'pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab. Xi wħud minn-dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-mediċini azathioprine jew 6-mercaptopurine. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu azathioprine jew mercaptopurine ma' Kromeya.

- Barra minn hekk, f'pazjenti li jiehdu adalimumab, ġew osservati kazi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma. Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, jiffaċċaw partijiet tal-ġilda mhassra jew jekk xi marki jew partijiet imhassra jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm kazijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD, chronic obstructive pulmonary disease), u li jirċievu l-kura b'medicina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk inti tbatu minn COPD, jew tpejjep haġna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b'medicina li timblokka t-TNFα hijiex adattata għalik.
- F'okkażjonijiet rari, il-kura bi Kromeya tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehhu sintomi bħal raxx, dwejjajq, uġiġi fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tilqim: jekk ikun possibbli it-tifel jew tifla tiegħek għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Kromeya.
- Tagħtix Kromeya lit-tfal li għandhom artrite idjopatika poliartrikulari taz-zagħżagħ u li jkunu taħt is-sentejn.
- M'għandekx tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg jew il-pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg jekk dozi lil hinn minn 40 mg huma rakkomandati.

Mediċini oħra u Kromeya

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qeghedin jiehdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi medicina oħra.

Kromeya jista' jittiehed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' agenti antirewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b'injezzjoni), kortikosteroidi jew mediċini għall-uġiġi, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs).

M'għandekx tiehu Kromeya ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept minhabba riskju akbar ta' infezzjoni serja. Il-kombinazzjoni ta' adalimumab kif ukoll ta' antagonisti TNF oħrajn u anakinra jew abatacept mhi rakkomandata abbażi ta' riskju oghla ta' infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet serji u interazzjonijiet farmakoloġiċi potenzjali. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u Tredidigh

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Hu rakkomandat li għandek tevita li tinqabad tqila u trid tuża kontraċezzjoni adegwata waqt li tuża Kromeya għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Kromeya. Jekk tinqabad tqila, għandek tara t-tabib tiegħek.
- Kromeya għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju oghla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Kromeya jista' jintuża matul it-tredidigh.
- Jekk inti tirċievi Kromeya waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek tista' tkun f'riskju akbar ta' infezzjoni. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tagħha, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħha, fuq l-użu ta' Kromeya waqt it-tqala tiegħek, qabel mat-tarbija tirċievi xi tilqim (għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni fuq it-tilqim).

Sewqan u thaddim ta' magni

Kromeya jista' jkollu effett zghir fuq il-hila biex issuq, tuża r-rota jew thaddem magni. Jista jkun hemm sensazzjoni li l-kamra qed iddur bik u disturbi fil-vista wara li tinghata Kromeya.

Kromeya fih sodju

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull doża ta' 0.8 mL, jigifieri tista' titqies li hi 'hielsa mis-sodju'.

3. Kif ghandek tuża Kromeya

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem ghandek taččerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk ghandek xi mistoqsijiet.

Kromeya jigi injettat taht il-gilda (uzu ghal taht il-gilda). Pazjenti li jehtiegu doża ta' inqas minn 40 mg ghandhom juzaw il-prezentazzjoni tal-kunjett ta' 40 mg ta' Kromeya. Id-doži rrakkomandati ta' Kromeya f'kull wiehed mill-uži approvati huma murija fit-tabella t'hawn isfel.

Artrite rewmatika, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis jew axial spondyloarthritis minghajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis		
Età jew piż tal-gisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Adulti	40 mg ġimgha iva u ġimgha le	F'artrite rewmatika, methotrexate ghandu jibqa' jinghata meta tuża Kromeya. Jekk it-tabib tieghek jiddečiedi li methotrexate mhux xieraq, Kromeya jista' jinghata wahdu. Jekk ghandek l-artrite rewmatika u inti ma tirčevix methotrexate mat-terapija ta' Kromeya tieghek, it-tabib tieghek jista' jiddečiedi li jaghti Kromeya 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le.

Artrite idjopatika ġovanili poliartikolari		
Età jew piż tal-gisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' sentejn 'il fuq u li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgha iva u ġimgha le	Mhux applikabbli
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 10 kg jew inqas minn 30 kg	20 mg ġimgha iva u ġimgha le	Mhux applikabbli

Artrite marbuta ma' entesite		
Età jew piż tal-gisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgha iva u ġimgha le	Mhux applikabbli

Tfal u adolexxenti minn 6 snin li jiżnu 15 kg jew inqas minn 30 kg	20 mg ġimġha iva u ġimġha le	Mhux applikabbli
--	------------------------------	------------------

Psorjasi tal-plakka		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiegħu u kemm ta' spiss?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwiti minn 40 mg li jingħataw ġimġha iva u ġimġha le wara ġimġha li tibda bid-doża inizjali. Għandek tibqa' tinjetta Kromeja sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel dan.	Jekk id-doża ma tahdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimġha jew 80 mg ġimġha iva u ġimġha le.
Tfal u adolexxenti minn 4 snin sa 17-il sena ta' età u li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita minn 40 mg ġimġha wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hi 40 mg ġimġha iva u ġimġha le.	Mhux applikabbli
Tfal u adolexxenti minn età ta' 4 snin sa 17-il sena li jiżnu bejn 15 kg sa inqas minn 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg ġimġha wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu hi 20 mg ġimġha iva u ġimġha le.	Mhux applikabbli

Marda ta' Crohn		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiegħu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwiti minn 40 mg ġimġatejn wara. Jekk rispons aktar malajr hu meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew 2 injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) segwiti bi 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed) ġimġatejn wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimġha iva u ġimġha le.	Jekk id-doża ma tahdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimġha jew 80 mg ġimġha iva u ġimġha le.

Tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b'20 mg ġimagħtejn wara. Jekk rispons aktar malajr hu meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed) segwiti b'40 mg ġimghatejn wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu ta' 20 mg ġimgha iva u ġimgha le.	Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 20 mg kull ġimgha.
--	--	---

Kolite ulċerattiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiegħi u kemm ta' spiss?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti bi 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet f'jum wieħed) ġimagħtejn wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le..	Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le.

Uveite mhux infettiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg), segwiti b'injezzjoni ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew minn ġimgħa wara d-doża inizjali. Ghandek tibqa' tinjetta Kromeja sakemm it-tabib tiegħek jghidlek tagħmel dan.	Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema immuni jistgħu jtkomplew waqt li qed tuża Kromeja. Kromeja jista' wkoll jingħata wahdu.
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu inqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu. Kromeja hu rakkomandat għall-użu f'kombinazzjoni ma' methotrexate.
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu tal-anqas 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu. Kromeja hu rakkomandat għall-użu f'kombinazzjoni ma' methotrexate.

Metodu u rotta ta' amministrazzjoni

Kromeja jiġi injettat taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati fuq kif tinjetta Kromeja huma pprovduti f'sezzjoni 7, 'Istruzzjonijiet dwar l-użu'.

Jekk tuża Kromeja aktar milli suppost:

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Kromeja aktar frekwentament, inti ghandek iċċempel lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek u spjegali li hadt aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunnett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Kromeja:

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek, ghandek injetta d-doża ta' Kromeja li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-hin li inti suppost tohodha f'għurnata normali, daqs li kieku ma nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Kromeja:

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Kromeja għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jergħu jigu wara li twaqqaf it-trattament.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn hfiel għal moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistghu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistghu ifeġġu sa 4 xhur jew aktar wara l-aħħar injezzjoni b'Kromeya.

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn li ġejjin

- sinjali ta' reazzjoni allergika jew insuffiċjenza tal-qalb;
- raxx sever, urtikarja;
- nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- diffikultà biex tiehu n-nifs, biex tibra';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel sforz jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn.

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli, jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- sinjali u sintomi ta' infezzjoni bħal deni, thossok marid, feriti, problemi tas-snien, hruq waqt li qed tgħaddi l-awrina, thossok dghajjef jew ghajjen jew tisgħol;
- sintomi ta' problemi tan-nerv bħal tneħħim, tirziħ, tara doppju jew dghufija fl-idejn jew fir-riglejn;
- sinjali ta' kanċer tal-ġilda bħal nefha jew ferita miftuħa li ma tfiqlekx;
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbu tad-demem bħal deni persistenti, tbengil, hruġ ta' demem, tkun pallidu.

L-effetti sekondarji li ġejjin, ġew osservati b'adalimumab:

Komuni hafna (jistghu jaffetwaw aktar minn persuna 1 f'10):

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu uġiħ, nefha, ħmura jew ħakk).
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flissjoni, infezzjoni fis-sinus, pnemonja);
- uġiħ ta' ras;
- uġiħ (ta' żaqq) addominali;
- nawsja u rimettar;
- raxx;
- uġiħ fil-muskoli.

Komuni (jistghu jaffetwaw sa persuna 1 f'10):

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demem u influwenza);
- infezzjonijiet intesinali (inkluża gastroenterite);
- infezzjonijiet fil-ġilda (li jinkludu iċ-ċellulite u hruq ta' Sant'Antnin);
- infezzjonijiet fil-widnejn;
- infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jtilgħu meta wiehed ikollu riħ);
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva;
- infezzjoni fis-sistema urinarja;
- infezzjonijiet tal-fungu;
- infezzjonijiet fil-ġogi;
- tumuri beninni;
- tumor tal-ġilda;
- reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbu ta' sensazzjoni bħal tneħħim, tingiz jew tirziħ;
- emigranja;

- sintomi ta' tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigh fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigh fir-riglejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni fl-għajnejn;
- infjammazzjoni fl-għotjien tal-għajnejn u nefha fl-għajnejn;
- vertigo (sensazzjoni li l-kamra qed iddur);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'ritmu mgħagġel;
- pressjoni għolja tad-demem;
- fwawar;
- ematoma (nefha solida b'demm maqgħud);
- sogħla;
- aźma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- dispepsja (indigestjoni, nefha, ħruq ta' stonku);
- mard ta' reflux aċtuż;
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott);
- ħakk;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- tbengil;
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekzema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn;
- zieda fil-ħruġ tal-gharaq;
- telf tax-xagħar;
- bidu jew aggravar ta' psoriazi;
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigh fis-sider;
- edima (akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem li jikkaguna t-tessut affettwat biex jintefah);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demem li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil;
- fejqan li jiehu izjed fit-tul min-normal.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f' 100)

- infezzjonijiet mhux tas-soltu (li jinkludu tuberkułosi u infezzjonijiet oħra) li jfegġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa;
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn;
- infezzjonijiet tal-batterji;
- diverticulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira);
- kanċer, li jinkludi kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika (limfoma) u melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- disturbi fl-immunità li jistgħu jeffettwaw il-pulmun, ġilda u in-nodi tal-limfa (komunement kondizzjoni msejha sarkojdosi);
- vaskulite (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid;
- newropatija (ħsara fin-nervi);
- puplesija;
- vista doppja;
- telf ta' smigh, žanzin;
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit;
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta' nifs jew nefha fl-għekiezi;

- attakk tal-qalb;
- borża mal-wiċċ ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji;
- mard tal-pulmun li jikkawża qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali);
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża uġiġh qawwi fiż-żaq u fid-dahar;
- diffikultà biex tibra';
- edema fil-wiċċ (nefha);
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaham żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaham fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- ċikatriċi;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (disturb immuni li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi ohra);
- ma torqodx raqda shiha;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000)

- lewkemija (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun);
- reazzjoni allergika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv tal-ġajn u s-sindromu ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnefnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem);
- il-qalb tieqaf tħabbat;
- fibrozi fil-pulmun (marki fil-pulmun);
- perforazzjoni tal-intestini (toqba fis-superfiċje tal-musrana);
- epatite (infjammazzjoni tal-fwied);
- riattivazzjoni tal-infezzjoni 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 (reazzjoni li tista' tkun ta' theddida għall-hajja b'sintomi bħal tal-influwenza u raxx b'infafet);
- edima fil-wiċċ (nefha) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi;
- eritema multiforme (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda);
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefha lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda hamrani bil-ħakk).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stabbilita min informazzjoni li hemm)

- lifoma *hepatosplenic T-cell* (kanċer tad-demm rari li hafna drabi huwa fatali);
- karċinoma taċ-ċelloli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- insuffiċjenza fil-fwied;
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dġhufija fil-muskoli).

Xi effetti sekondarji kienu osservati b'adalimumab m'għandhomx sintomi u jistgħu jirriżultaw biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffetwaw aktar minn 1 f'10):

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm;
- zieda fil-lipidi fid-demm;
- zieda fl-enzimi tal-fwied.

Komuni (jistghu jaffetwaw sa persuna 1 f'10):

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' plejtlits;
- zieda fl-aċidu 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;
- antikorpi prodotti mill-ġisem għall-kontrih stess fid-demm.
- potassju tad-demm baxx.

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa 1 f'100 persuna)

- kejl tal-bilirubin oghla (test tad-demm tal-fwied).

Rari (jistghu jaffetwaw sa persuna 1 f'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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kromeya

Żommu fejn ma jidherx u ma jintahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta/ il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar għurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza.

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

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (pereżempju meta tkun qed tivvjaġġa), siringa waħda mimlija għal-lest ta' Kromeya tista' tinzamm f'temperatura normali tal-kamra (sa 25°C) għal-perjodu massimu ta' 14-il għurnata – kun ċert li tipproteġih mid-dawl.

Meta tohroġha mill-friġġ u żzommha f'temperatura normali, is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża **fi żmien 14-il għurnata jew inkella għandha tintrema**, anke jekk terġa' titpoġġa lura fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta is-siringa tkun inhargħet l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek twarrabha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kromeya

Is-sustanza attiva hi adalimumab. Kull siringa mimlija għal-lest fiha 40 mg ta' adalimumab fi 0.8 ml ta' soluzzjoni.

Is-sustanzi l-oħra huma sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, mannitol, sodium chloride, citric acid monohydrate, sodium citrate, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Kromeya u l-kontenut tal-pakkett

Kromeya 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f' siringa mimlija għal-lest hija fornuta bħala 0.8 mL ta' soluzzjoni ċara u mingħajr kulur ta' 40 mg adalimumab.

Kromeya siringa mimlija għal-lest tigi f' siringa tal-ħgieġ b'tarka tal-labra u falanġi tas-swaba. Kull pakkett ikun fih 2 jew 6 siringi mimlijin għal-lest u 2 jew 6 kuxxinetti bl-alkohol.

Kromeya jiġi bħala kunjett, siringa mimlija għal-lest u pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Germanja

Manifattur

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
L-Awstrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

Kun żgur li taqra, tifhem u ssegwi l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel tinjetta Kromeya. Il-fornitur tas-kura tas-saħħa tiegħek għandu jurik kif thejji u tinjetta Kromeya sew bl-użu tal-pinna mimlija għal-

lest qabel tużha għall-ewwel darba. Kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħha tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

7. Istruzzjonijiet dwar l-Użu

Kromeya

Siringa waħda mimlija għal-lest li tintuża darba (adalimumab) għall-injezzjoni taħt il-ġilda
40 mg



Nota: l-immaġini huma għal skop ta' turija biss

Aqra sew dawn l-istruzzjonijiet kollha qabel ma tuża s-siringa mimlija għal-lest tiegħek ta' Kromeya.

Taghrif Importanti

- Uża s-siringa mimlija għal-lest ta' Kromeya biss kemm-il darba l-professjonista tal-kura tas-saħħa harrġek dwar kif tuża s-siringa mimlija għal-lest sew.
- Kromeya hija siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss.
- Is-siringa mimlija għal-lest ta' Kromeya għandha tarka għal-labra ċara li tghatti l-labra wara li tillesti mill-injezzjoni.
- Tfal li għadhom m'għalqux it-12-il sena mhux permessi li jinjettaw lilhom infushom u l-injezzjoni trid issir minn adult imħarġ.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest ta' Kromeya u r-reċipjent tar-rimi tal-ixfatar fejn ma jintlahaqx u ma jidhix mit-tfal.
- **M'għandekx** thawwad, it-taħwid jista' jagħmel ħsara lis-siringa mimlija għal-lest u lill-medicina.
- **M'għandekx** tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Kromeya jekk il-likwidu jidher imċajpar jew tilef il-kulur, jew għandu frak jew qxur fih. Il-likwidu jrid ikun ċar u mingħajr kulur.
- **M'għandekx** tipprova tattiva t-tarka ċara tal-labra qabel l-injezzjoni.
- **M'għandekx** iddahhal subgħajk gol-fetha tat-tarka ċara tal-labra.
- **M'għandekx** tuża siringa ta' Kromeya mimlija għal-lest li tkun giet iffriżata jew mhollija fid-dawl tax-xemx dirett.
- **M'għandekx** tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' Kromeya jekk tkun waqgħet jew tfarket, peress li s-siringa mimlija għal-lest taf tkun inkissret anke jekk inti ma tistax tara l-ksur. Minflok, uża siringa mimlija għal-lest ġdida.

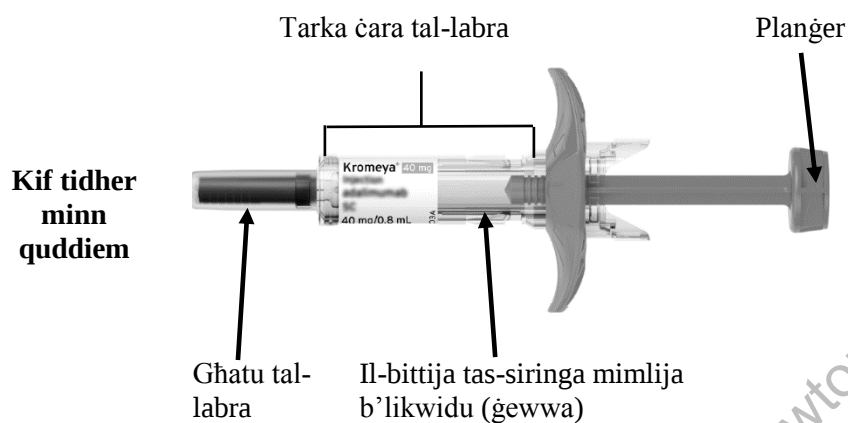
Taghrif fuq il-Ħżin

- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa originali tagħha biex tiproteġi mid-dawl.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fi friġġ f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.

- Jekk mehtieg, pereżempju meta tivvjagġa, siringa wahda mimlija għal-lest tista' tinżamm fit-temperatura tal-kamra għal sa 14-il jum.

Iffamiljarizza ruhek mas-Siringa mimlija għal-lest t'Kromeya tiegħek

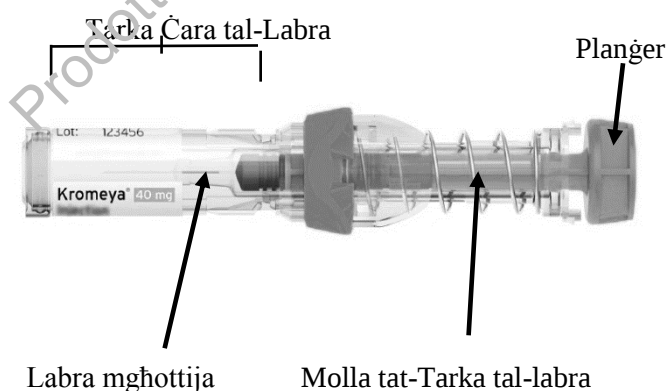
Qabel l-Użu



Kif idher minn wara



Wara l-Użu



Stadju 1 Hejji għall-injezzjoni tiegħek

Kull kaxxa ta' siringa mimlija għal-lest ta' Kromeya tiġi bi tnejn jew sitt siringi.

1.1 Hejji wiċċ ċatt ċatt u nadif, bħal mejda jew wiċċ ta' bank f'żona mixghula tajjeb.

1.2 Ser ikollok bżonn ukoll (Stampa A):

- kuxxinett tal-alkoħol (inkluż fil-kaxxa)
- ballun qal-qoton jew garża, u
- reċipjent fejn jintremew l-ixfatar.

Iftaħ ir-reċipjent tiegħek għar-rimi tal-ixfatar sabiex ikun lest biex jintuża.

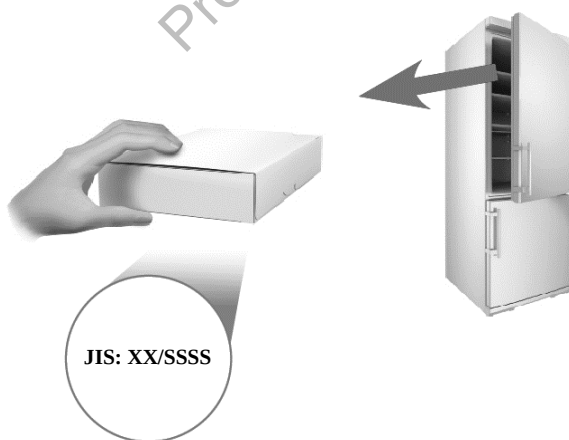


Stampa A

1.3 Nehhi l-kaxxa minn gol-frigġ (Stampa B).

1.4 Iċċekkja d-data tal-iskadenza fuq il-ġenb tal-kaxxa (Stampa B).

Twissija: M'għandekx tuża, jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.



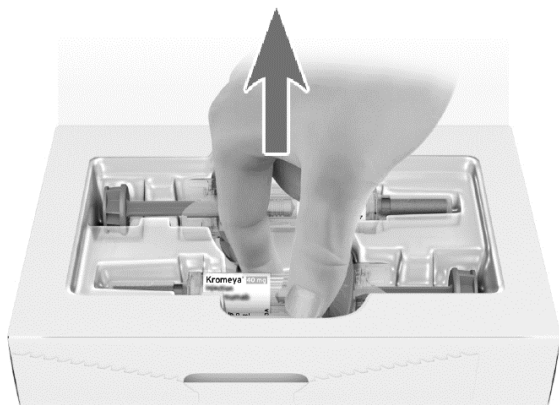
Stampa B

1.5 Twissija: M'ghandekx taqbad is-siringa mill-planger jew l-ghatu tal-labra. Jekk taghmel hekk tista' taghmel hsara lis-siringa jew tattiva t-tarka ċara tal-labra.

Hu siringa mill-kaxxa oriġinali:

- qiegħed żewġt iswaba fin-nofs tat-tarka ċara tal-labra
- iġbed is-siringa 'l fuq u barra mill-pakkett (Stampa C).

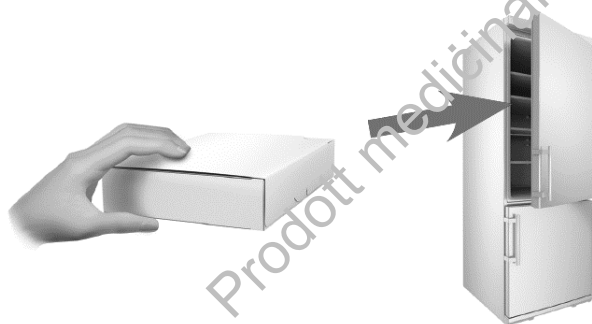
Poġġieha fuq wiċċ ċatt u nadif.



Stampa C

1.6 Qiegħed is-siring(a/i) li baqa' fil-kaxxa oriġinali taġġh(a/om) għol-frigġ (Stampa D).

Irreferi għat-tagħrif fuq il-ħzin dwar kif għandek iżomm is-siring(a/i) mhix użat(a/i) tiegħek.



Stampa D

1.7 Halli s-siringa fit-temperatura ambjentali tal-kamra għal 30 minuta biex tippermetti l-medicina tishon.

L-injezzjoni ta' medicina kiesha tista' tikkaġuna uġigh (Stampa E).



Stampa E

Twissija: M'ghandekx issahhan is-siringa b'xi mod iehor bhal f' mikrowajv, ilma shun, jew dawl tal-xemx diretta.

Twissija: M'ghandekx tneħhi it-tapp tal-labra waqt li tkun qed thalli s-siringa tilhaq it-temperatura tal-kamra.

Stadju 2

Ahsel idejk

2.1 Ahsel idejk sew b'ilma u sapun (Stampa F) u xxotthom tajjeb.

Twissija: L-ingwanti ma jissostitwixux il-htieġa li tahsel idejk.



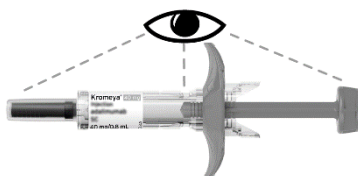
Stampa F

Stadju 3

Iċċekkja s-siringa mimlija għal-lest

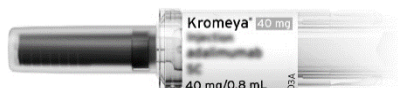
3.1 Iċċekkja s-siringa biex tiżgura li:

- Is-siringa, it-tarka ċara tal-labra u t-tapp tal-labra mhumix mxaqqa jew bil-ħsara (Stampa G).



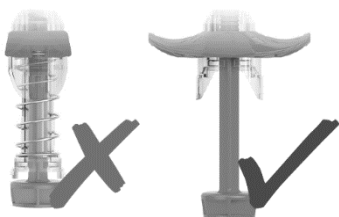
Stampa G

- It-tapp tal-labra huwa mwahhal sew (Stampa H).



Stampa H

- Il-molla tat-tarka tal-labra mhux estiż (Stampa I).



Stampa I

Twissija: M'ghandekx tuża s-siringa jekk għandha xi sinjali ta' ħsara.

Jekk ikun il-każ, armi s-siringa fir-reċipjent tar-rimi tal-ixfatar u kkontattja lill-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek jew spizjar.

3.2 Iċċekkja l-likwidu biex tiżgura li:

- Il-likwidu huwa ċar, mingħajr kulur u ħieles minn frak (Stampa J).

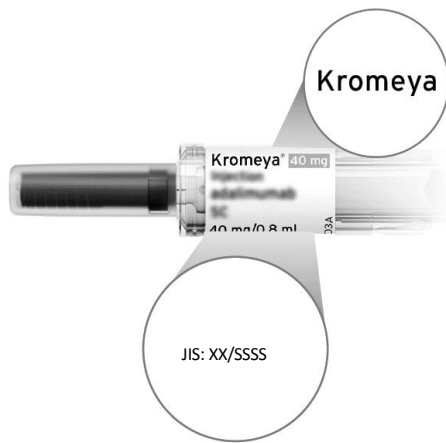
Twissija: M'ghandekx tuża s-siringa jekk ikollha likwidu bi frak fiha, huwa mċajpar jew inbidillu l-kulur jew fih biċċiet fih.



Stampa J

3.3 Iċċekkja t-tikketta biex tagħmel żgur li:

- L-isem fuq is-siringa jgħid Kromeya (Stampa K).
- Id-data ta' skadenza fuq is-siringa ma jkunx għadda (Stampa K).



Stampa K

Twissija: M'ghandekx tuża s-siringa jekk:

- L-isem fuq is-siringa mhux Kromea.
- Id-data ta' skadenza tkun għaddiet.

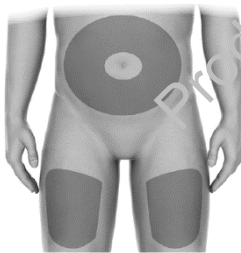
Jekk ikun hekk, armi s-siringa fir-reċipjent tar-rimi ta' xfafar u kkuntattja lil professjonista tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek.

Stadju 4

Aghzel is-sit tal-injezzjoni tiegħek

4.1 Aghzel sit għall-injezzjoni (Stampa L):

- In-naha ta' fuq tal-koxox.
- Iz-żaqq (injetta tal-inqas 5 centimetri miż-żokkra).



Stampa L

4.2 Aghzel sit differenti (tal-anqas 2.5 centimetri mis-sit tal-injezzjoni ta' qabel) kull darba biex tnaqqas il-ħmura, l-irritazzjoni jew problemi ohra tal-gilda.

Twissija: M'ghandekx tinjetta f'parti li hi tenera, imbengla, hamra, iebsa, imqaxxra jew fejn għandek smaljturi.

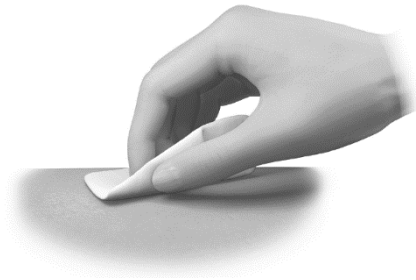
Twissija: Fejn għandek il-psorjasi, **m'ghandekx** tinjetta go xi griehi jew f'irqajja' ħomor, ħoxnin, mtallgħa jew bil-qxur.

Stadju 5

Naddaf is-sit tal-injezzjoni

5.1 Imsah il-ġilda tas-sit tal-injezzjoni tiegħek b'kuxxinett tal-alkohol biex tnaddafha (Stampa M).

Twissija: M'ghandekx tonfoħ fuq jew tmiss is-sit t'injezzjoni wara li tnaddafha.



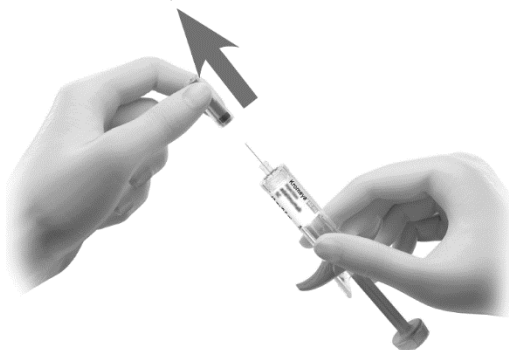
Stampa M

Stadju 6

Agħti l-injezzjoni tiegħek

6.1 Nehhi l-ghatu tal-labra

- Dejjem zomm is-siringa mit-tarka ċara tal-labra.
- Żomm is-siringa 'i fuq u aqla' l-ghatu minn fuqha (Stampa N).



Stampa N

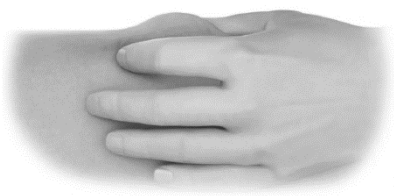
Għandek mnejn tara taqtir ta' likwidu fit-tarf tal-labra.

- Armi l-ghatu tal-labra.

Twissija: M'ghandekx tmiss il-labra.

6.2 Oqros il-ġilda

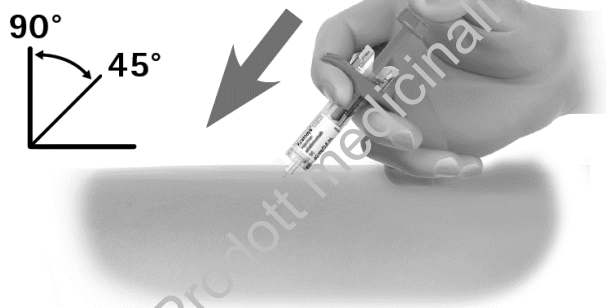
- Żomm is-siringa bhal lapes.
- Bl-id l-oħra oqros ftit il-ġilda (mighajr ma tagħfas) biex tevita li tinjetta ġo muskolu (Stampa O).



Stampa O

6.3 Daħhal il-labra

- B'moviment qasir, u ta' malajr, imbotta l-labra kollha 'l isfel ġol-ġilda f'angolu ta' bejn 45° u 90° (Stampa P).

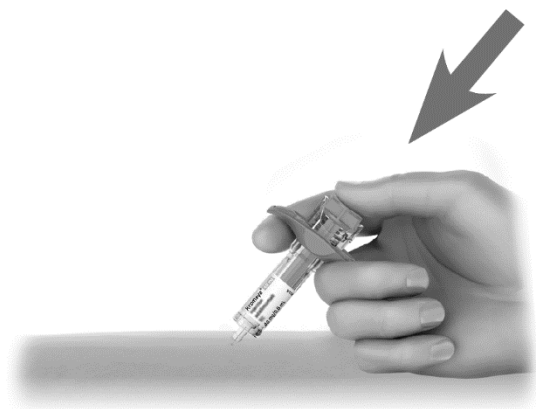


Stampa P

- Wara li l-labra tkun dahlet, irrilaxxa l-ġilda maqrusa.

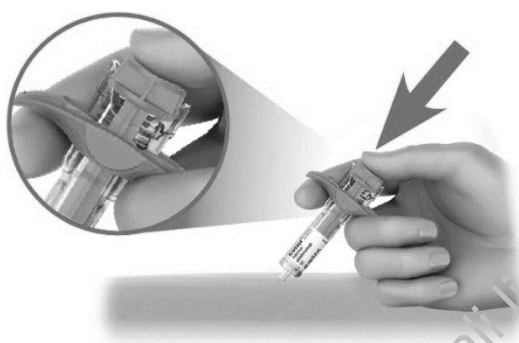
6.4 Injetta

- Uża l-behem biex timbotta l-planger 'l isfel kollu (Stampa Q).



Stampa Q

- Agħti l-aħħar imbottatura lill-plaġer biex tiżgura li d-doża shiha għet injettata (Figure R).
- Żomm is-siringa sew mingħajr ma ċcaqlaqha, fl-istess angolu (Stampa R).

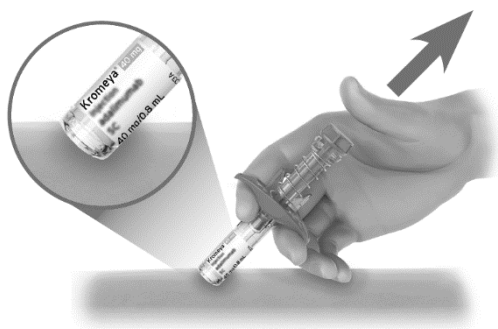


Stampa R

M'għandekx tneħhi l-labra minn mal-gilda meta l-plaġer jilhaq il-qiegh.

Bil mod irrilaxxa l-behem 'il fuq.

Dan ser jippermetti l-labra titla' 'l fuq got-tarka ċara tal-labra u tghatti l-labra kollha (Stampa S).



Stampa S

Twissija: Sejjah il-professjonista tal-kura tas-saħħa - jew l-ispizjar jekk:

- Ma injettajt x id-doża shiha jew
- It-tarka ċara tal-labra ma attivatx wara l-injezzjoni.

Twissija: M'ghandekx terġa' tuża siringa f'każ ta' injezzjoni parzjali.

M'ghandekx tipprowa tgħatti l-labra peress li jista' jwassal għal ferriment mil-labra.

6.5 Jekk hemm id-demmm jew likwidu fis-sit tal-injezzjoni, aghfas bil-mod, b'ballun tal-qoton jew garża fuq il-ġilda (Stampa T).



Stampa T

Stadju 7

Armi s-siringa tiegħek

7.1 Armi s-siringa uzata f'reċipjent tal-ixfatar eżatt wara li tkun uzajtha (Stampa U).



Stampa U

Twissija: Żomm ir-reċipjent tal-ixfatar tiegħek fejn ma jintlahaqx mit-tfal.

Twissija: M'ghandekx tarmi s-siringa mal-iskart tad-dar tiegħek.

Jekk m'ghandekx reċipjent għar-rimi tal-ixfatar, tista' tuża reċipjent tad-djar li hu:

- Magħmul mill-plastik heavy-duty;
- Jista' jingħalaq b'għatu li jissikka, huwa rezistenti għat-titqib u li jżomm oġġetti li jaqtgħu milli johorġu minnu,

- Jinżamm wieqaf u stabbli waqt l-użu,
- Reżistenti għat-tnixxijiet u,
- Ikun tikkettat sew biex iwissi dwar l-iskart perikoluż għor-reċipjent.

7.2 Meta reċipjent tar-rimi tal-ixfatar tiegħek ikun kwazi mimli, u meħtieġ li inti ssegwi l-linji gwida lokali dwar l-aħjar mod kif għandek tarmi r-reċipjent tal-ixfatar tiegħek.

M'għandekx tirriċikla r-reċipjent tar-rimi tal-ixfatar tiegħek.

Stadju 8

Irreġistra l-injezzjoni

8.1 Sabiex tghin lilek innifsek tiftakar meta u fejn għandek tiehu l-injezzjoni li jmiss, inti għandek iżżomm reġistru tad-dati u s-siti tal-injezzjoni użati għall-injezzjonijiet tiegħek (Stampa V).



Stampa V

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll kartuna ta' tfakkir għall-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Kromeya u waqt il-kura b'Kromeya. Żomm il-kartuna ta' tfakkir għall-pazjent fuqek waqt it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-ewwel injezzjoni tiegħek jew tal-wild tiegħek.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4).

X'fih dan il-fuljett

1. X'inhu Kromeya u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kromeya
3. Kif għandek tuża Kromeya
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Kromeya
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhu Kromeya u għalxiex jintuża

Kromeya fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (difiza) ta' ġismek.

Kromeya huwa intenzjonat għall-kura ta' mard infjammatorju kif spjegati hawn taht:

- artrite reumatika
- artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ
- artrite relatata mal-entesite
- *ankylosing spondylitis*
- *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' *ankylosing spondylitis*
- artrite psorjatika
- psorijasiil-marda ta' *Crohn*
- kolite ulċerattiva
- uveite mhux infettiva

Is-sustanza attiva fi Kromeya, hija antikorp uman monoklonali. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jagħrfu lil u jehlu ma' proteini speċifiċi fil-mira tal-ġisem.

Fil-mira ta' adalimumab hemm proteina ohra (li tissejjah il-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF α , tumour necrosis factor), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Hija medicina li tnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni ta' dan il-mard. Billi jitwaxxal ma' TNF α , Kromeya jimblokka l-azzjoni tiegħu u jnaqqas l-infjammazzjoni ta' dan il-mard.

Artrite rewmatika

L-artrite rewmatika hi marda infjammatorja tal-ġogi.

Kromeya jintuża biex jittratta artrite rewmatika fl-adulti. Jekk inti tbat i minn artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa, tista' għall-ewwel tinghata medicini ohra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-medicini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, inti tinghata Kromeya għall-kura tal-artrite rewmatika.

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

Ġie ppruvat li Kromeya jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fizika.

Ġeneralment, Kromeya jintuża ma' methotrexate. Jekk it-tabib tiegħek jiddeciedi li methotrexate m'huwiex adattat, Kromeya jista' jinghata wahdu.

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite

L-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li ġeneralment jitfaċċaw l-ewwel darba fit-tfalija.

Kromeya jintuża għal trattament tal-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ fit-tfal ta' bejn 2 u 17-il sena u artrite relatata mal-entestie fir-tfal u adolexxenti ta' bejn 6 u 17-il sena. Pazjenti jistgħu għall-ewwel jinghataw medicini ohra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-medicini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, il-pazjenti ser jinghataw Kromeya għall-kura tal-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaxxlu 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-ispinja.

Kromeya jintuża fl-adulti bħala trattament għal dawn il-kundizzjonijiet. Jekkint għandek ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis inti l-ewwel tinghata medicini ohra. Jekk dawn il-medicini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, inti ser tinghata Kromeya biex jitnaqqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Artrite psorjatika

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

Kromeya jintuża għal trattament ta' artrite psorjatika fl-adulti. Kromeya jista' jnaqqas il-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tiġi kkawżata mill-marda, u jtejjeb il-funzjoni fizika.

Psorjasi tal-plakka fl-adulti u fit-tfal

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jifrarfar, rqajja' bil-qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Il-psorjasi tal-plakka tista' taffetwa wkoll id-dwiefer, li għelgħom jifarku, jixxinu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li tista' tkun bl-uġiġħ.

Huwa maħsub li l-psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immuni tal-gisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Kromeya jintuża għal trattament ta' psorijasi tal-plakka minn moderata sa severa fl-adulti. Kromeya jintuża biex jitratta psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u adolexxenti li għandhom minn 4 sa 17-il sena li għalihom mediċini applikati fuqil-ġilda b'dawl UV ma hadmux tajjeb hafna jew mhumix adattati.

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

Il-marda Crohn hija marda infjammatorja fl-imsaren.

Kromeya jintuża għall-kura tal-marda ta' Crohn fl-adulti u fit-tfal li għandhom bejn 6 sa 17-il sena. Jekk għandek il-marda ta' Crohn, inti ser tinghata l-ewwel mediċini oħrajn. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti ser tinghata Kromeya biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda ta' Crohn tiegħek.

Kolite ulċerattiva

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana.

Kromeya jintuża bħala trattament ta' kolite ulċerattiva fl-adulti. Jekk inti għandek kolite ulċerattiva, għall-ewwel inti ser tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jahdmux tajjeb biżżejjed, inti ser tinghata Kromeya 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-ghajn. L-infjammazzjoni twassal għal tnaqqis fil-vista u/jew il-preżenza ta' galleganti fl-ghajn (punti suwed jew frak li jiċċaqilqu fil-kamp tal-vista). Kromeya jaġixxi bħall-inaffettwazzjoni din l-infjammazzjoni.

Kromeya jintuża biex jitratta

- adulti b'uveite mhux infettiva bl-infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' wara tal-ghajn
- tfal li għandhom età minn sennien b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-ghajn

2. X'għandek tkun ta' qabel ma tuża Kromeya

Tużax Kromeya

- jekk int allergiku għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek infezzjoni severa, li tinkludi t-tuberkulożi, sepsis (avvelenament tad-demm) jew infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn (infezzjonijiet mhux tas-soltu assoċjati ma' sistema immuni dgħajfa). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-sniien (ara Twissijiet u prekawzjonijiet).
- jekk tbat i 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-ispizjar tiegħek qabel tuża Kromeya.

Reazzjoni allergika

- Jekk inti tesperjenza reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Kromeya, 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 (pereżempju, ulċera fir-rigħel) kellew lit-tabib tiegħek qabel tibda Kromeya. Jekk għandek xi dubju, jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Kromeya, jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk il-funzjoni tal-pulmun tiegħek tkun imnaqqsa. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkułosi, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parasiți jew batterji jew organiżmi infettivi oħrajn u sepsis (avvelenament tad-demm). F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-nien. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Kromeya għal ftit żmien.

Tuberkułosi (TB)

- Peress illi gew irrappurtati każi ta' tuberkułosi f'pazjenti kkurati b'adalimumab, qabel tibda Kromeya, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkułosi. Dan jinkludi eżami mediku fid-dettal inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet xierqa għall-iċċekkjar (eżempju *X-ray* tas-sider u test tat-tuberkułina). It-tweġġ ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mnizzla fuq il-**kartuna ta' tfakkir għall-pazjent**. Huwa importanti hafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkułosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkułosi. It-tuberkułosi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk inti rċivejt trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkułosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkułosi (sogħla persistenti, tnaqqis fil-piż, telqa deni hafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ivvjaġġar/infezzjoni rikorrenti

- Għarraf lit-tabib tiegħek jekk toqghod jew ser tivvjaġġa f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal *histoplasmosis* *coccidioidomycosis* jew *blastomycosis* huma komuni.
- Għarraf lit-tabib tiegħek f'każ illi inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet rikorrenti li, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus ta' l-epatite B (HBV), jekk għandek HBV attiv jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdur l-HBV, għarraf lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. Adalimumab jista' jikkawna riattivazzjoni ta' HBV f'pazjenti li jgħorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tiehu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-HBV tista' tpoġġilek haġtek fil-periklu.

Aktar minn 65 sena

- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment waqt li qed tiehu Kromeya. Int u t-tabib tiegħek għandkom toqghodu attenti b'mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi kkurati b'Kromeya. Importanti li tinforma lit-tabib tiegħek jekk tara sintomi ta' infezzjonijiet bħal deni, feriti, thossok għajjen jew jekk ikollok xi problemi fis-nien.

Interventi kirurgiċi jew dentali

- Jekk inti se taghmel xi operazzjoni jew se taghmel xi intervent tas-snien, jekk jogħġbok gharraf lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tiehu Kromeya. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Kromeya għal ftit żmien.

Mard demyelinating

- Jekk inti tbat minn jew jiżviluppalek mard li jaffetwa t-tnaħhija ta' *myelin* tan-nervituri (marda li taffettwa s-saff iżolanti madwar in-nervi bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Kromeya. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tesperjenza sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnefnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċertu tilqim fih għamliet haġġin imma mdgħajfin ta' batterji u virusi u m'għandhomx jinghataw waqt li jkun qiegħed jinghata t-trattament bi Kromeya f'każ li jikkagunaw infezzjonijiet. Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi tilqim. Hu rrakomandat li jekk possibbli t-tfal jinghataw it-tilqim kollu skedat skont l-età tagħhom qabel ma jinbeda t-trattament bi Kromeya. Jekk hadt Kromeya waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek tista' tkun f'risku akbar għal-infezzjoni sa hames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa importanti li tghid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Kromeya waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tiehu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Huwa importanti illi inti tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk tbat minn insuffiċjenza hafifa tal-qalb u qiegħed tinghata l-kura bi Kromeya, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda, jew jiggrava wkoll is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatement.

Deni, tbengil, emorraġija jew tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demmi jgħiieldu l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqi tal-hruġ tad-demmi. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew titbengil faċilment jew johroġlok id-demmi faċilment, jew tkun pallidu hafna, sejjah lit-tabib tiegħek immedjatement. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.

Kanċer

- Kien hemm kazi rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer fi tfal u adulti li kienu qed jiehdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukkaw t-TNF α . Persuni li għandhom artrite reumatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom limfoma, u lewkimja (kanċers li jaffetwaw id-demmi u l-mudullun). Jekk tiehu Kromeya jista' jikber r-riskju li jaqbedek limfoma, lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' limfoma ahrax, tfaċċja f'pazjenti li kienu qed jiehdu adalimumab. Xi whud minn-dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-mediċini azathioprine jew 6-mercaptopurine. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu azathioprine jew 6-mercaptopurine ma' Kromeya.
- Barra minn hekk, f'pazjenti li jiehdu adalimumab, ġew osservati kazi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma. Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, jitfaċċaw partijiet tal-ġilda mhassra jew jekk xi marki jew partijiet mhassra jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjah mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD, chronic obstructive

pulmonary disease), u li jirċievu l-kura b' medicċina oħra li timblokka t-TNFα. Jekk inti tbat i minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b' medicċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

- F'okkażjonijiet rari, il-kura bi Kromeya tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehħu sintomi bħal raxx, dwejjajq, uġigh fil-ġogi jew gheja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tilqim: jekk ikun possibbli it-tifel jew tifla tiegħek għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Kromeya.
- Tagħtix Kromeya lit-tfal li għandhom artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u li jkunu taħt is-sentejn.
- M'għandekx tuża s-siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg jew il-pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg jekk dozi lil hinn minn 40 mg huma rakkomandati.

Mediċini oħra u Kromeya

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehdu xi mediċini oħra.

Kromeya jista' jittiehed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' agenti antirewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b'injezzjoni), kortikosteroidi jew mediċini għall-uġigh, li jinkludu mediċini anti-inflammatorji mhux steroidi (NSAIDs).

M'għandekx tiehu Kromeya ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept minhabba riskju akbar ta' infezzjoni serja. Il-kombinazzjoni ta' adalimumab kif ukoll ta' antagonisti TNF oħrajn u anakinra jew abatacept mhix rakkomandata abbażi ta' riskju oghla ta' infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet serji u interazzjonijiet farmakoloġiċi potenzjali. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u Tredidigh

- Jekk inti taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Hu rakkomandat li għandek tevita li tinqabad tqila u trid tuża kontraċezzjoni adegwata waqt li tuża Kromeya għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Kromeya. Jekk tinqabad tqila, għandek tara t-tabib tiegħek
- Kromeya għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju oghla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Kromeya jista' jintuża matul it-tredidigh.
- Jekk inti tirċievi Kromeya waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek tista' tkun f'riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tghid lit-tabib tat-tarbija tagħha, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu ta' Kromeya waqt it-tqala tiegħek, qabel mat-tarbija tirċievi xi tilqim (għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni fuq it-tilqim).

Sewqan u thaddim ta' magni

Kromeya jista' jkollu effett zgħir fuq il-hila biex issuq, tuża r-rota jew thaddem magni. Jista' jkun hemm sensazzjoni li l-kamra qed iddur bik u disturbi fil-vista wara li tingħata Kromeya.

Kromeya fih sodju

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull doża ta' 0.8ml, jigiifieri jista' jitqies bhala li 'ma fiha sodju'.

3. Kif ghandek tuża Kromeya

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem ghandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tat-tifel jew tifla tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk ghandek xi mistoqsijiet.

Kromeya jiġi injettat taħt il-ġilda (użu għal taħt il-ġilda). Pazjenti li jehtieġu doża ta' inqas minn 40 kg għandhom jużaw il-preżentazzjoni tal-kunjett ta' 40 mg ta' Kromeya.

Id-dożi rrakkomandati ta' Kromeya f'kull wieħed mill-użi approvati huma muriġa fit-tabella t'hawn isfel.

Artrite rewmatika, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis jew axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Adulti	40 mg ġimgha iva u ġimgha le	F'artrite rewmatika, methotrexate għandu jibqa' jingħata meta tuża Kromeya. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhux xieraq, Kromeya jista' jingħata wahdu. Jekk għandek l-artrite rewmatika u inti ma tirċevix methotrexate mat-terapija ta' Kromeya tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħti Kromeya 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le.

Artrite idjopatika ġovani u poliartikolari		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' sentejn 'il fuq u li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgha iva u ġimgha le	Mhux applikabbli
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 10 kg jew inqas minn 30 kg	20 mg ġimgha iva u ġimgha le	Mhux applikabbli

Artrite marbuta ma' entesite		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgha iva u ġimgha le	Mhux applikabbli
Tfal u adolexxenti minn 6 snin li jiżnu 15 kg jew inqas minn 30 kg	20 mg ġimgha iva u ġimgha le	Mhux applikabbli

Plaque psoriasis		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed), segwiti minn 40 mg li jingħataw ġimgha iva u ġimgha le wara ġimgha li tibda bid-doża inizjali. Ghandek tibqa' tinjetta Kromeja sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel dan.	Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le.
Tfal u adolexxenti minn 4 snin sa 17-il sena ta' età u li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita minn 40 mg ġimgha wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hi 40 mg ġimgha iva u ġimgha le.	Mhux applikabbli
Tfal u adolexxenti minn 4 snin sa 17-il sena li jiżnu bejn 15 kg sa inqas minn 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg ġimgha wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu hi 20 mg ġimgha iva u ġimgha le.	Mhux applikabbli

Marda ta' Crohn		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed), segwiti minn 40 mg ġimghatejn wara. Jekk rispons aktar malajr hu mehtieg, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed jew 2 injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) segwiti bi 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed) ġimghatejn wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le.	Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le.

Tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b'20 mg ġimagħtejn wara. Jekk rispons aktar malajr hu meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed) segwiti b'40 mg ġimghatejn wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu ta' 20 mg ġimgha iva u ġimgha le.	Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 20 mg kull ġimgha.
--	--	---

Kolite ulċerattiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiegħi u kemm ta' spiss?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti bi 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet f'jum wieħed) ġimagħtejn wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le..	Jekk id-doża ma taħdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le.

Uveite mhux nfettiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg), segwiti b' injezzjoni ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew minn ġimgħa wara d-doża inizjali. Ghandek tibqa' tinjetta Kromeya sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel dan.	Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema immuni jistgħu jtkomplew waqt li qed tuża Kromeya. Kromeya jista' wkoll jingħata wahdu.
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu inqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu. Kromeya hu rakkomandat għall-użu f' kombinazzjoni ma' methotrexate.
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu tal-anqas 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu. Kromeya hu rakkomandat għall-użu f' kombinazzjoni ma' methotrexate.

Metodu u rotta ta' amministrazzjoni

Kromeya jiġi injettat taħt il-ġilda (injezzjoni għal taħt il-ġilda).

1.

Istruzzjonijiet dettaljati fuq kif tinjetta Kromeya huma pprovduti f' sezzjoni 7, 'Istruzzjonijiet dwar l-użu'.

Jekk tuża Kromeya aktar milli suppost:

Jekk inti aċċidentament tinjetta Kromeya aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek, cempel lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek u spjegaluh li haċċat aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Kromeya:

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek, ghandek tinjetta d-doża ta' Kromeya li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-hin li inti suppost tohodha f' ġurnata normali, daqs li kieku ma nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Kromeya:

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Kromeya għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jergħu jigu wara li twaqqaf it-trattament.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Hafna mill-effetti sekundarji huma minn hfiyf għal moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekundarji jistgħu ifeġġu sa mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni bi Kromeya.

Fittex attenzjoni medika urgenti jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn li ġejjin

- sinjali ta' reazzjoni allergika jew insuffiċjenza tal-qalb;
- raxx sever, urtikarja;
- nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- diffikultà biex tieħu n-nifs, biex tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel sforz jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn;

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin

- sinjali u sintomi ta' infezzjoni bhal deni, thossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq waqt li qed tghaddi l-awrina, thossok dghajjef jew ghajjen jew tisgħol;
- sintomi ta' problemi tan-nerv bhal tmemnim, tirzih, tara doppju jew dghurija fl-idejn jew fir-riglejn;
- sinjali ta' kanċer tal-ġilda bhal nefha jew ferita miftuha li ma tfigħekx;
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbi tad-demm bhal deni persistenti, tbengil, ħruġ ta' demm, tkun pallidu.

L-effetti sekundarji li ġejjin ġew osservati b'adalimumab:

Komuni hafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna 1 f' 10):

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu uġiġħ, nefha, ħmura jew ħakk).
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu rih, flissjoni, infezzjoni fis-sinus, pnemonja);
- uġiġħ ta' ras;
- uġiġħ (ta' żaqq) addominali;
- nawsja u rimettar;
- raxx;
- uġiġħ fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 f' 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 jitiġħu meta wiehed ikollu rih);
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva;
- infezzjoni fis-sistema urinarja;
- infezzjonijiet tal-fungu;
- infezzjonijiet fil-ġogi;
- tumuri beninni;
- tumor tal-ġilda;
- reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu allergija assoċjata ma' l-istaġuni);
- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;

- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnemnim, tingiz jew tirzih;
- emigranja;
- sintomi ta' tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġigh fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġigh fir-riglejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni fl-ġhajnejn;
- infjammazzjoni fl-ġhotjien tal-ġhajnejn u nefħa fl-ġhajnejn;
- vertigo (sensazzjoni li l-kamra qed iddur);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'ritmu mgħaġġel;
- pressjoni għolja tad-demm;
- fwawar;
- ematoma (nefħa solida b'demm maqgħud);
- sogħla;
- aźma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demm gastro-intestinali;
- dispepsja (indigestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku);
- mard ta' reflux aċiduż;
- sindromu sikka (li jinkludi ġhajnejn xotti u ħalq xott);
- ħakk;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- tbengil;
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekżema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ tal-ġħaraq;
- telf tax-xaġħar;
- bidu jew aggravar ta' psorjażi;
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġigh fis-sider;
- edima (akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem li jikkaguna t-tessut affettwat biex jintefah);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil;
- fejqan li jiehu iżjed fit-tul min-normal.

Mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 f'100)

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułosi u infezzjonijiet oħra) li jfegġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa;
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali)
- infezzjonijiet fl-ġhajnejn;
- infezzjonijiet tal-batterji;
- diverticulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira);
- kanċer, li jaffetwa s-sistema limfatika (limfoma) u melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- disturbi fl-immunità li jistgħu jeffetwaw il-pulmun, ġilda u in-nodi tal-limfa (komunement kondizzjoni msejha sarcoidosis);
- vaskulite (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid;
- newropatija (ħsara fin-nervi);
- puplesija;
- vista' doppja;
- telf ta' smigh, żanzin;
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit;

- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta' nifs jew nefha fl-għekiezi;
- attakk tal-qalb;
- borża mal-wieċ ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji;
- mard tal-pulmun li jikkawża qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali);
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża ugiġh qawwi fiż-żaq u fid-dahar;
- diffikultà biex tibra';
- edema fil-wieċ (nefha);
- infjammazzjoni fil-bużżeġa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaham żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaham fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' għaraq bil-lejl;
- ċikatriċi;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;
- lupus erythematosus sistemiku (disturb immuni li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi ohra);
- ma torqodx raqda shiħa;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1,000)

- lewkemija (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun);
- reazzjoni allergika qawwija b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv tal-ġajnejn u s-sindromu ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li jista' jikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnefnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem);
- il-qalb tiegħi tħabbat;
- fibrozi fil-pulmun (marki fil-pulmun);
- perforazzjoni tal-intestini (toqba fis-superfiċje tal-musrana);
- epatite (infjammazzjoni tal-fwied);
- riattivazzjoni tal-infezzjoni 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 (reazzjoni li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja b'sintomi bħal tal-influwenza u raxx b'infafet);
- edima fil-wieċ assoċjata ma reazzjonijiet allergiċi;
- *erythema multiforme* (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda);
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- anġjoedima (nefha lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda hamrani hamrani bil-hakk).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stabbilita min informazzjoni li hemm):

- lifoma *hepatosplenic T-cell* (kanċer tad-demm rari li hafna drabi huwa fatali);
- karċinoma taċ-ċelloli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- insuffiċjenza fil-fwied
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dghjufija fil-muskoli).

Xi esperjenzi avversi li kienu osservati b'adalumumab m'għandhomx sintomi u jistgħu jirriżultaw biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffetwaw aktar minn persuna 1 f'10):

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm;
- zieda fil-lipidi fid-demm;
- zieda fl-eżżimi tal-fwied.

Komuni (jistghu jaffetwaw sa persuna 1 f'10):

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm;
- ammont baxx ta' plejtlits;
- zieda fl-aċidu 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;
- antikorpji pprodotti mill-gisem għall-kontrih stess fid-demm ;
- potassju tad-demm baxx.

Mhux komuni (jista' jaffetwa sa 1 f'100 persuna)

- kejl tal-bilirubin oġħla (test tad-demm tal-fwied).

Rari (jistghu jaffetwaw sa persuna 1 f'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-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'hux elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kromeya

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintaxx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta/ il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar għurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġiha mid-dawl

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (pereżempju meta tkun qed tivvjaġġa), Pinna wahda mimlija għal-lest ta' Kromeya tista' tinżamm f'temperatura normali tal-kamra (sa 25°C) għal-perjodu massimu ta' 14-il għurnata – kun ċert li tipproteġih mid-dawl.

Meta tohroġha mill-friġġ u żzommha f'temperatura normali, il-pinna mimlija għal-lest trid tkun użata fi żmien 14-il-għurnata jew inkella għandha tintrema, anke jekk terġa' titpoġġa lura fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta il-pinna tkun inharget l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek twarrabha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kromeya

Is-sustanza attiva hi adalimumab. Kull pinna mimlija għal-lest fiha 40 mg ta' adalimumab fi 0.8 mL ta' soluzzjoni.

Is-sustanzi l-oħra huma sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, mannitol, sodium chloride, citric acid monohydrate, sodium citrate, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjoni.

Dehra ta' Kromeya u l-kontenuti tal-pakkett

Kromeya 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'pinna mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f' soluzzjoni ta' 0.8 mL.

Il-pinna ta' Kromeya mimlija għal-lest fija siringa b'Kromeya. Kull pakkett fih 2 jew 6 pinen mimlijin għal-lest bi 2 jew 6 kuxxinetti tal-alkohol.

Kromeya jiġi bħala kunjett, siringa mimlija għal-lest u pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Il-Germanja

Manifattur

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
L-Awstrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

Kun żgur li taqra, tifhem u ssegwi l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel tinjetta Kromeya. Il-fornitur tas-kura tas-saħħa tiegħek għandu jurik kif thejji u tinjetta Kromeya sew bl-użu tal-pinna mimlija għal-

lest qabel tużha għall-ewwel darba. Kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħha tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet.

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

Kromeya[®]

Pinna mimlija għal-lest li tintuża
darba biss (adalimumab) għall-użu
taħt il-ġilda
40mg



Nota: l-immaġini huma għal skop ta' turija biss

Aqra sew dawn l-istruzzjonijiet kollha qabel ma tuża l-pinna mimlija għal-lest ta' Kromeya tiegħek.

Tagħrif Importanti

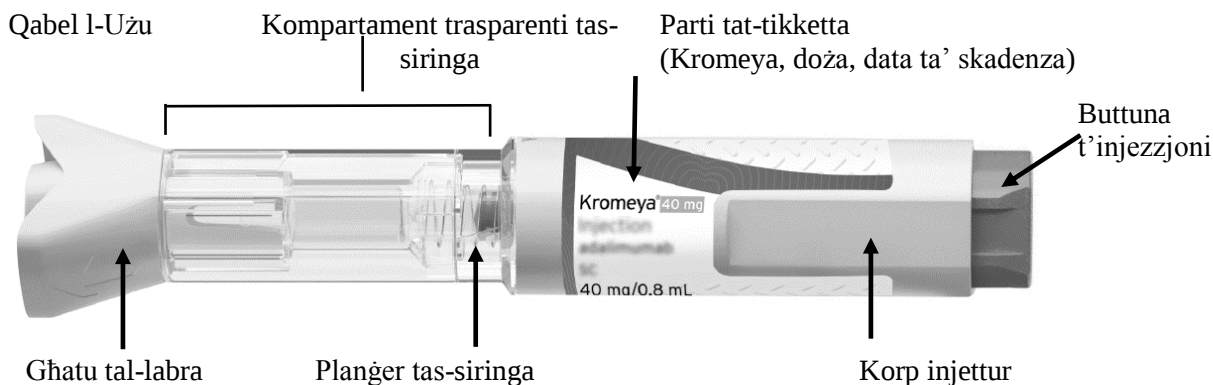
Uża l-pinna mimlija għal-lest ta' Kromeya biss kemm-il darba l-professjonista tal-kura tas-saħha jkun harrgek dwar kif tużha sew.

- Il-pinna mimlija għal-lest ta' Kromeya tiġi bħala pinna mimlija għal-lest lesta biex tintuża darba u li tagħti d-doża shiha ta' adalimumab.
- Dejjem injetta skont it-teknika li l-professjonista tal-kura tas-saħha għallmek.
- Tfal li għadhom m'għalqux it-12-il sena mhux permess li jinjettaw lilhom infushom u l-injezzjoni trid iġi minn adult imħarreg.
- Żomm il-pinna mimlija għal-lest ta' Kromeya fejn ma tintlaħaqx mit-tfal.
- M'għandekx iddahhal subgħajk fil-fetha tat-tarka tas-sigurtà.
- M'għandekx tuża pinna mimlija għal-lest li tkun giet iffriżata jew mħollija fid-dawl tax-xemx dirett.
- Kellem lill-professjonista tal-kura tas-saħha tiegħek jekk għandek xi mistoqsija jew tħassib.

Tagħrif fuq il-Hżin

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kaxxa originali biex ttiproteġi mid-dawl.
- Żomm il-pinna mimlija għal-lest fi friġġ f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.
- Jekk mehtieg, pereżempju meta tivvjagġa, pinna waħda mimlija għal-lest tista' tinzamm fit-temperatura tal-kamra għal sa 14-il jum.

Iffamiljarizza ruhek mal-Pinna mimlija għal-lest ta' Kromeja tiegħek



Wara l-Użu



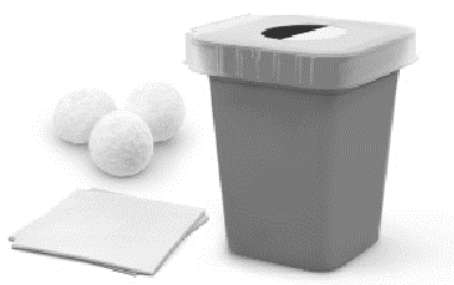
Stadju 1 Hejji għall-injezzjoni

Kull kaxxa ta' pinna mimlija għal-lest ta' Kromeja tiġi bi tnejn jew sitt pinen mimlijin għal-lest.

1.1 Hejji wiċċ ċatt u nadif, bħal mejda jew wiċċ ta' bank f'żona mixgħula tajjeb.

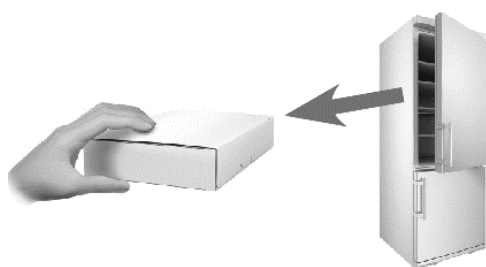
1.2 Ser ikollok bżonn ukoll (Stampa A):

- kuxxinett tal-alkohol (inkluż fil-kaxxa)
- ballun tal-qoton jew garża, u
- reċipjent fejn jintremew l-ixfagar.



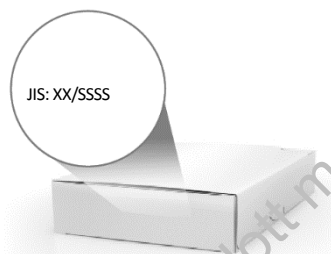
Stampa A

1.3 Nehhi l-kaxxa minn ġol-frigg (Stampa B).



Stampa B

1.4 Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-ġenb tal-kaxxa (Stampa C).

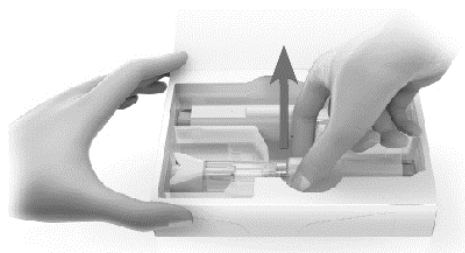


Stampa C

Twissija: **M'ghandekx** tuża jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.

1.5 Ohroġ pinna mimlija għal-lest minn ġol-kaxxa originali:

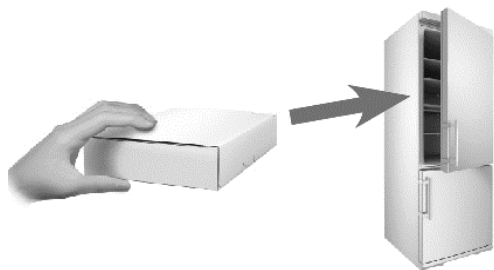
- qiegħed żewġ iswaba fuq il-parti tat-tikketta
- aqla' l-pinna mimlija għal-lest dritt 'il barra u barra mill-ippakkjar (Stampa D).



Stampa D

Poġġieha fuq wiċċ nadif u ċatt.

1.6 Qiegħed il-pin(na/en) mimlija għal-lest li fadal fil-kaxxa oriġinali tagħh(a/om) lura fil-frigġ (Stampa E).



Stampa E

Irreferi għat-Tagħrif fuq il-Ħzin dwar kif għandek taħzen il-pin(na/en) mimlija għal-lest mhix użata tiegħek.

1.7 Halli l-pinna mimlija għal-lest fit-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta biex tippermetti l-medicina tishon (Stampa F).



Stampa F

L-injezzjoni ta' medicina kienha tista' tikkaguna uġigh.

Twissija: M'għandekx issaħħan il-pinna mimlija għal-lest b'xi mod ieħor bħal f'mikrowajv, ilma sħun, jew dawl tal-xemx diretta.

Twissija: **M'għandekx** tneħhi l-ghatu tal-labra sa qabel tkun lest biex tinjetta.

Stadju 2 Aħsel idejk

2.1 Aħsel idejk sew b'ilma u sapun (Stampa G) u xxotthom tajjeb.

Twissija: L-ingwanti ma jissostitwixux il-htieġa li taħsel idejk.

Stampa G

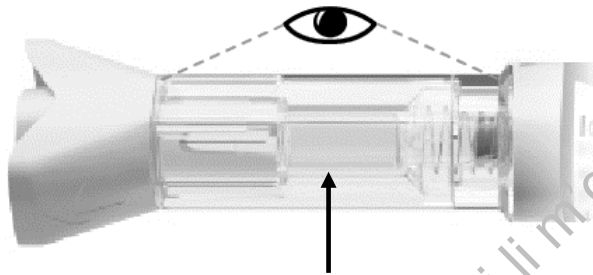


Stadju 3

Iċċekkja l-pinna mimlija għal-lest

3.1 Iċċekkja l-kompartament trasparenti tas-siringa biex tagħmel ċert li:

- Il-likwidu jkun ċar, mingħajr kulur u hieles minn frak (Stampa H).
- Is-siringa tal-ħġieġ mhix imxaqqa jew imkissra (Stampa H).



Kompartament trasparenti tas-siringa

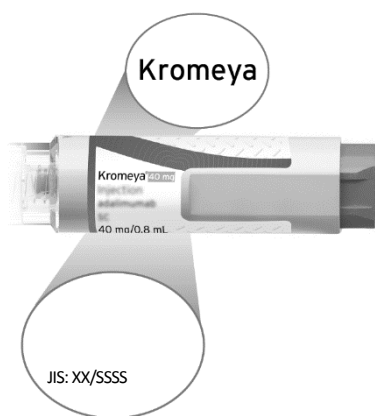
Stampa H

Twissija: M'għandekx tuża l-pinna mimlija għal-lest jekk ikollha likwidu bi frak fiha, huwa mċajpar jew inbidillu l-kulur jew fih biċċiet fih jew turi sinjali ta' ħsara.

Jekk ikun il-każ, arriwiha fir-reċipjent tar-rimi ta' xfafar u kkuntattja lil professjonista tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek.

3.2 Iċċekkja t-tikketta biex tagħmel żgur li:

- L-isem fuq is-siringa mimlija għal-lest jgħid Kromeya (Stampa I).
- Id-data ta' skadenza fuq is-siringa ma jkunx għadda (Stampa I).



Stampa I

Twissija: M'ghandekx tuża l-pinna mimlija għal-lest jekk l-isem fuq it-tikketta mhux Kromeja u/jew id-data ta' skadenza fuq it-tikketta tkun għaddiet.

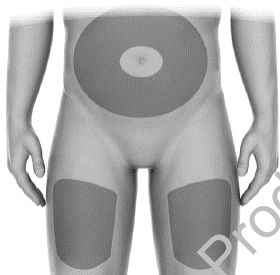
Jekk ikun hekk, armi l-pinna mimlija għal-lest fir-reċipjent tar-rimi ta' xfaġar u kkuntattja lil professjonista tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek.

Stadju 4

Aghżel is-sit tal-injezzjoni

4.1 Aghżel sit għall-injezzjoni (Stampa J) minn:

- In-naħa ta' fuq tal-koxox.
- Iz-zaqq (injetta tal-inqas 5 ċentimetri miż-żokkra).



Stampa J

4.2 Aghżel sit differenti (tal-anqas 2.5 ċentimetri mis-sit tal-injezzjoni ta' qabel) kull darba biex tnaqqas il-hmura, l-irritazzjoni jew problemi ohra tal-gilda.

Twissija: M'ghandekx tinjetta f'parti li hi tenera, imbengla, hamra, iebsa, imqaxxa jew fejn għandek smaljturi.

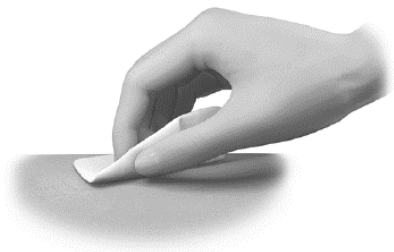
Twissija: Jekk għandek il-psorjasi, **m'ghandekx** tinjetta go xi griehi jew f'irqajja' homor, hoxnin, mtallgħa jew bil-qxur.

Stadju 5

Naddaf is-sit tal-injezzjoni

5.1 Imsah il-gilda tas-sit tal-injezzjoni tiegħek b'kuxxinett tal-alkohol biex tnaddafha (Stampa K).

Twissija: M'ghandekx tonfoħ fuq jew tmiss is-sit t'injezzjoni wara li tnaddafha.



Stampa K

Stadju 6

Agħti l-injezzjoni tiegħek

6.1 Nehhi l-ghatu tal-labra

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest thares 'il fuq u aqla' l-ghatu tal-labra minnha (Stampa L).



Stampa L

Għandek mnejn tara taqtir ta' likwidu fit-tarf tal-labra.

- Armi l-ghatu tal-labra.

Twissija: M'ghandekx tilwi t-tapp.

Twissija: M'ghandekx terġa tqiegħed l-ghatu lura fuq il-pinna mimlija għal-lest.

6.2 Qiegħed il-pinna mimlija għal-lest

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod li tista' tara l-kompartament trasparenti tas-siringa.
- Qiegħed il-behem fuq (m'ghandekx tmiss) il-buttuna s-safra tal-injezzjoni (Stampa M).



Stampa M

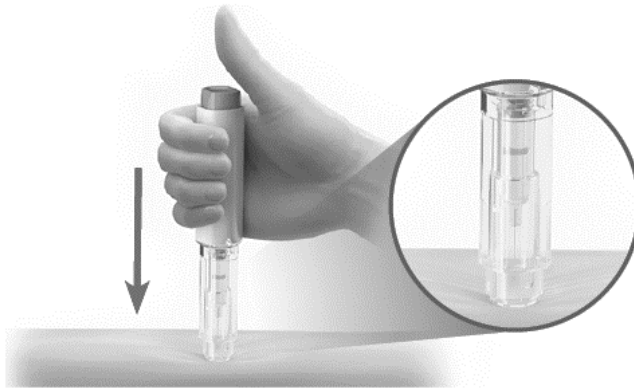
- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest mal-ġilda f'angolu ta' 90° (Stampa N).



Stampa N

Qabel l-Injezzjoni

- Aghfas u zomm l-pinna mimlija għal-lest sew kontra l-ġilda tiegħek sakemm it-tarka ta' sigurtà tinżel kollha.
Din ser tiftaħ l-buttuna t'injezzjoni (Stampa O).

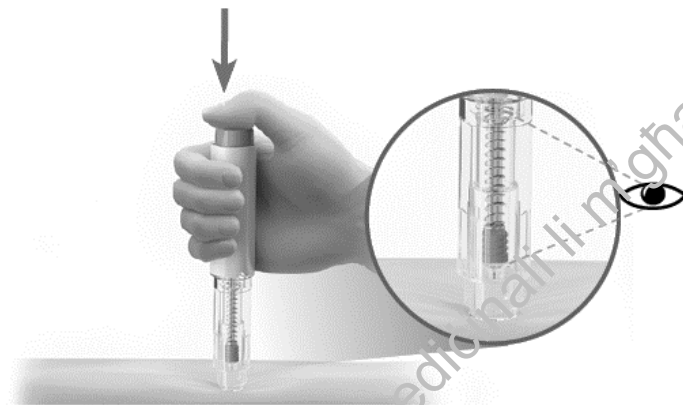


Stampa O

Qabel l-Injezzjoni

6.3 Agħti l-injezzjoni

- Aghfas il-buttuna tal-injezzjoni (Stampa P).
Ser tisma' klikk qawwi, li jfisser li l-injezzjoni tkun bdiet.
- Ibqa' **ŽOMM** sew il-pinna mimlija għal-lest.
- **ARA** l-planger tas-siringa, biex taċċerta li tiċċaqlaq 'l isfel sal-qiegħ (Stampa P).



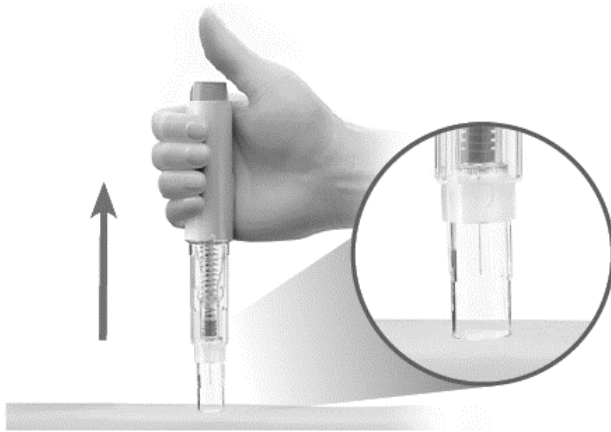
Stampa P

Wara l-Injezzjoni

Twissija: M'għandekx tgholli l-pinna mimlija għal-lest minn mal-ġilda sakemm il-planger ikun niżel kollu u l-likwidu kollu ġie injettat.

- Meta l-planger tas-siringa ikun niżel sal-qiegħ u waqaf jiċċaqlaq, ibqa' zommha għal 5 sekondi.
- Għolli l-pinna mimlija għal-lest minn fuq il-ġilda tiegħek (Stampa Q).

It-tarka tas-sigurtà ser tizzerżaq 'l isfel u tissakkar fil-post biex tipproteġik mil-labra (Stampa Q).



Stampa Q

Twissija: Sejjah professjonista tal-kura tas-sahha jew spizjar jekk ikollok xi problema.

6.4 Jekk hemm id-demmm jew likwidu fuq il-gilda, ittratta s-sit tal-injezzjoni billi taghfas bil-mod b'ballun tal-qoton jew garza fuq is-sit (Stampa R).



Stampa R

Stadju 7

Armi l-pinna mimlija ghal-lest tieghek

7.1 Armi l-pinna mimlija ghal-lest tieghek f'recipjent tal-ixfatar ezatt wara li tkun uzajtha (Stampa S).



Stampa S

Twissija: Żomm ir-reċipjent tal-ixfatar tieghek fejn ma jintlaħaqx mit-tfal.

Twissija: **M'ghandekx** tarmi l-pinna mimlija għal-lest mal-iskart tad-dar tieghek.

Jekk m'ghandekx reċipjent għar-rimi tal-ixfatar, tista' tuża reċipjent tad-djar li hu:

- Magħmul minn plastik heavy-duty;
- Jista' jingħalaq b'għatu li jissikka, huwa rezistenti għat-titqib u li jżomm oġġetti li jaqtgħu milli joħorġu minnu,
- Jinżamm wieqaf u stabbli waqt l-użu,
- Reżistenti għat-tnixxijiet u
- Ikun tikkettat sew biex iwissi dwar skart perikoluż għor-reċipjent.

7.2 Meta reċipjent tar-rimi tal-ixfatar tieghek ikun kważi mimli, hu meħtieġ li inti ssegwi l-linji gwida lokali dwar l-aħjar mod kif għandek tarmi r-reċipjent tal-ixfatar tieghek.

M'ghandekx tirriċikla r-reċipjent tar-rimi tal-ixfatar tieghek.

Stadju 8

Irreġistra l-injezzjoni tieghek

8.1 Sabiex tghin lilek innifsek tiftakar meta u fejn għandek tiehu l-injezzjoni li jmiss, inti għandek iżżomm reġistru tad-dati u s-siti tal-injezzjoni użati għall-injezzjonijiet tieghek (Stampa T).



Stampa T

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kromeya 40 mg/0.8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu pedjatriku adalimumab

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek tibdew tużaw din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll kartuna ta' tfakkir għall-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Kromeya u waqt il-kura bi Kromeya. Żomm il-kartuna ta' tfakkir għall-pazjent fuqek jew fuq il-wild tiegħek – waqt it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni tiegħek (jew tal-wild tiegħek) ta' Kromeya..
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lit-tifel jew lit-tifla tiegħek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel jew tat-tifla tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4).

X'fih dan il-fuljett

1. X'inhum Kromeya u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel mat-tifel jew it-tifla tiegħek jużaw Kromeya
3. Kif għandek tuża Kromeya
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Kromeya
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhum Kromeya u għalxiex jintuża

Kromeya fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (difiza) ta' ġismek..

Kromeya huwa indurzonat għall-kura ta' mard infjammatorju li ġej:

- artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ
- artrite relatata mal-entesite
- psorijasi tal-plakka pedjatrikail-marda Crohn (Crohn's Disease) fit-tfal
- uveite pedjatrika

L-ingredjent attiv fi Kromeya, adalimumab, huwa antikorp monoklonali. L-antikorpi monoklonali huma proteini li li jagħrfu lil u jehlu ma' proteini speċifiċi fil-mira fil-ġisem.

Fil-mira ta' adalimumab hemm proteina oħra (li tissejjah il-fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF α , tumour necrosis factor)), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jitwagħhal ma' TNF α , Kromeya jimblokka l-azzjoni u jnaqqas l-infjammazzjoni ta' dan il-mard.

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u l-artrite relatata mal-entesite

L-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u l-artrite relatata mal-entesite huma mard infjammatorju tal-ġogi li ġeneralment jitfaċċaw l-ewwel darba fit-tfulija.

Kromeya jintuża għal trattament biex jittratta artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u l-artrite relatata mal-entesite. It-tifel/it-tifla tiegħek jista' għall-ewwel jinghata medicini ohra li jaffettwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-medicini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jinghata Kromeya biex jikkura l-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ jew artrite relatata mal-entesite tiegħu/tagħha.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni infjammatorja tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jittfarfar, rqajja' bil-qxur fuq il-ġilda mogħttija bi qxur kulur il-fidda. Il-psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li ġġelgħom jinfarku, jixxinu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li tista' tkun bl-uġigh. Huwa mahsub li l-psorajasi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immuni tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda.

Kromeya jintuża għal trattament ta' psorjasi tal-plakka severa fit-tfal u adoloxxenti b'età minn 4 sa 17-il sena li għalihom terapija topika u trattament b'dawl UV ma jaħdmux tajjeb hafna jew mhumix adattati.

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

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja fl-imsaren.

Kromeya huwa indikat għall-kura tal-marda ta' Crohn fit-tfal ta' bejn 6 u 17 il-sena. It-tifel/it-tifla tiegħek jista' jinghata l-ewwel medicini ohra. Jekk ma jkollhomx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, it-tifel/it-tifla tiegħek ser jinghata Kromeya biex jitnaqqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħu/tagħha.

Uveite tat-tfal

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li toqot ċerti partijiet tal-ġajjn.

L-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis fil-vista u/jew il-preżenza ta' floaters fl-ġajjn (tikek suwed jew linji irqaq li jiċċaqilqu madwar il-qasam viżiv). Kromeya jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Kromeya jintuża biex jittratta t-tfal minn età ta' sentejn b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-ġajjn

2. X'għandek tkun ta' qabel mat-tifel jew tifla tiegħek jużaw Kromeya

Tużax Kromeya

- jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek huma allergiċi (tbatu minn sensitività eċċessiva) għal adalimumab jew sustanzi ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom infezzjoni severa, li tinkludi tuberkułosi, sepsis (avvenenament tad-demem) jew infezzjonijiet opportunistiċi ohrajn (infezzjonijiet mhux tas-soltu assoċjati ma' sistema immuni dgħajfa). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-snien (ara Twissijiet u prekawzjonijiet).
- jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ibatu minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek kellhom jew għandhom xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tat-tifel jew tifla tiegħek qabel tuża Kromeya.

Reazzjoni allergika

- Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek jesperjenzaw reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bhal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Kromeya, u kkuntatja lit-tabib tieghek immedjatament peress li, f'kazijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjoni

- Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek għandhom infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-rigħel) kellem lit-tabib tieghek qabel tibda Kromeya. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tieghek.
- Jista' jkun li waqt li t-tifel jew it-tifla tieghek ikunu qegħdin jirċievu l-kura bi Kromeya, jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jżid jekk il-funzjoni tal-pulmun tieghek tkun imnaqqsa. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkułosi, infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parasiți jew batterji jew oġaniżmi infettivi u sepsis (avvelenament tad-demm). F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu ipoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tieghek jekk it-tifel jew it-tifla tieghek ikollhom sintomi bhal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-sniien. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Kromeya għal ftit żmien.

Tuberkułosi (TB)

- Peress illi ġew irrappurtati każi ta' tuberkułosi f'pazjenti kkurati b'adalimumab, qabel it-tifel jew it-tifla tieghek jibdwu Kromeya, it-tabib tieghek se jeżaminhom għal sinjali u sintomi tat-tuberkułosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika tad-dettal inkluż l-storja medika tat-tifel jew tat-tifla tieghek u testijiet xierqa għall-iċċekkjar (eżempju X-ray tas-sider u test tat-tuberkułina). It-tweġiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mnizzla fuq il-kartuna ta' tfakkir għall-pazjent tat-tifel jew tat-tifla tieghek. Huwa importanti hafna li inti tgħid lit-tabib tieghek jekk it-tifel jew it-tifla tieghek kellom xi darba t-tuberkułosi, jew jekk kellhom kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkułosi. It-tuberkułosi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk it-tifel jew it-tifla tieghek irċeview trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkułosi. Jekk jiffaċċaw sintomi tat-tuberkułosi (soghla persistenti, tnaqqis fil-piż, telqa, deni hafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tieghek immedjatament.

Ivvjaġġar/infezzjoni rikorrenti

- Għarraf lit-tabib tieghek jekk it-tifel jew it-tifla tieghek joqgħodu jew ser jivvjaġġaw f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bhal *histoplasmosis* *coccidioidomycosis* jew *blastomycosis* huma komuni.
- Għarraf lit-tabib tieghek f'każ illi t-tifel jew it-tifla tieghek għandhom storja medika ta' infezzjonijiet rikorrenti, jew kundizzjonijiet oħra li jzidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

Virus tal-epatite B

- Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek iġġorru il-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandhom infezzjoni attiva ta' HBV jew jekk taħseb li għandhom riskju li jaqbadhom l-HBV, għarraf lit-tabib tieghek. It-tabib tat-tifel jew tifla tieghek għandu jittestja t-tifel jew tifla tieghek għal HBV. Adalimumab jista' jikkaġuna riattivazzjoni ta' HBV f'pazjenti li jġorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk it-tifel jew it-tifla tieghek ikunu qegħdin jiehdu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-infezzjoni tal-HBV tista' tpoġġilhom ħajjithom fil-periklu.

Sintomi ta' infezzjoni

- Importanti li tinforma lit-tabib tieghek jekk it-tifel jew tifla tieghek ikollhom sintomi ta' infezzjonijiet bhal deni, feriti, thossok ghajjen jew jekk ikollok xi problemi fis-snien.

Interventi kirurgiċi jew dentali

- Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek se jagħmlu rridu jagħmlu operazzjoni jew se jagħmlu xi intervent tas-snien, għarraf lit-tabib tieghek li t-tifel jew it-tifla tieghek qegħdin jiehdu Kromeya. It-tabib jista' jirrakkomandalhom li jwaqqfu Kromeya.

Mard demyelinating

- Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek ibatu minn jew jiżviluppaw mard li jaffetwa t-tneħħija tal-*myelin* tan-nervituri (marda li taffettwa s-saff iżolanti madwar in-nervi, bhal sklerosi multipla), it-tabib tieghek għandu jiddeċiedi jekk għandhomx jirċievu jew jkomplu jirċievu Kromeya. Għid lit-tabib tieghek immedjatement jekk it-tarbija tieghek esperjenzat sintomi simili bhal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew riglejn jew tneħħim jew tingiz fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċertu tilqim fih għamliet haġġin imma mdgħajfin ta' batterji u virusi u m'għandhomx jingħataw waqt li t-tifel jew it-tifla tieghek ikunu qegħdin jingħataw it-trattament bi Kromeya f'każ li jikkagunaw infezzjonijiet. Iċċekkja mat-tabib tieghek qabel ma t-tifel jew it-tifla tieghek jiehdu xi tilqim. Hu rrakomandat li jekk possibbli t-tfal jingħataw it-tilqim kollu skedat skont l-età tagħhom qabel jinbada t-trattament bi Kromeya. Jekk haġt Kromeya waqt li kont tqila, it-tarbija tieghek tista' tkun f'risku akbar għal-infezzjoni sa hames xhur wara li rċevejt l-aħhar doża waqt it-tqala. Huwa importanti li tghid lit-tabib tat-tarbija tieghek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Kromeya waqt it-tqala tieghek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tieghek tkun tista' tiehu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Huwa importanti illi inti tghid lit-tabib tieghek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek ibatu minn insuffiċjenza hafifa tal-qalb u qegħdin tingħataw l-kura bi Kromeya, l-istat tal-insuffiċjenza ta' qalbhom għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tieghek. Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek jiżviluppaw sintomi godda, jew jiggravawlihom is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tieghek immedjatement. It-tabib tieghek għandu jiddeċiedi jekk it-tifel jew it-tifla tieghek għandhomx jiehdu Kromeya.

Deni, tbengil, emorraġija jew tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm li jgħinu lill-ġisem jiġġieldu l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-hruġ tad-demm. Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek jiżviluppaw deni li ma jgħaddilhomx, jew jitbenglu faċilment jew johrogilhom id-demm faċilment, jew ikunu pallidi hafna, sejjah lit-tabib tieghek immedjatement. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.

Kanċer

- Kien hemm kazi rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer fi tfal u adulti li kienu qed jiehdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukkaw t-TNF α . Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li kellhom il-marda għal żmien twil huma f'riskju akbar mill-medja li jaqbadhom limfoma u lewkimja (kanċers li jaffetwaw id-demm u l-mudullun). Jekk it-tifel jew it-tifla tieghek jiehdu Kromeya jista' jikber r-riskju li jaqbadhom limfoma, lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' limfoma aħrax, tfaċċja f'pazjenti li kienu qed

jiehdu adalimumab. Xi whud minn-dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati bil-medicini azathioprine jew 6- mercaptopurine. Ghid lit-tabib tiegħek jekk it-tarbija tiegħek qed tiehu azathioprine jew 6- mercaptopurine ma' Kromeya.

- Barra minn hekk, f'pazjenti li jiehdu adalimumab, gew osservati każi ta' kanċer tal-gilda mhux tat-tip melonoma. Ghid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, jitfaċċaw partijiet tal-gilda mhassra jew jekk xi marki jew partijiet imhassra jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' kanċer ohra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ mard kroniku ostruttiv tal-pulmun (COPD, chronic obstructive pulmonary disease), u li jirċievu l-kura b' medicina ohra li timblokka t-TNF α . Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ibatu minn COPD, jew ipejpu hafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b' medicina li timblokka t-TNF α hijiex adattata għalihom.
- F'okkażjonijiet rari, il-kura bi Kromeya tista' tirriżulta f'sindrome li tixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehhu sintomi bħal raxx, dwejjajq, uġigh fil-ġogi jew gheja mhux spjegati persistenti.

Medicini ohra u Kromeya

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qeghedin jiehdu, hadu dan l-ahhar jew jistgħu jiehdu xi medicina ohra.

Kromeya jista' jittiehed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' agenti anti-rewmatici li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), kortikosteroidi jew medikazzjonijiet għall-uġigh, li jinkludu medicini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs).

It-tifel jew it-tifla tiegħek m'għandhomx jiehdu Kromeya ma' medicini li fihom is-sustanzi attivi anakinra jew abatacept minhabba riskju akbar ta' infezzjoni serja. Il-kombinazzjoni ta' adalimumab kif ukoll ta' antagonisti TNF ohrajn u anakinra jew abatacept mhix rakkomandata abbażi ta' riskju oghla ta' infezzjonijiet, li jinkludu infezzjonijiet serji u interazzjonijiet farmakoloġiċi potenzjali. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u Treddigh

- Jekk tahseb li t-tifla tiegħek tohroġ tqila, tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollha tarbija, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tiehu din il-medicina. Huwa rakkomandat li t-tifla tiegħek għandha tevita li tinqabad tqila u għandha tuża kontraċezzjoni xierqa meta qed tuża Kromeya u għal 5 xhur wara l-ahhar injezzjoni ta' Kromeya. Jekk it-tifla tiegħek tinqabad tqila għandek tara t-tabib tat-tifla tiegħek.

Kromeya għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.

Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju oghla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.

Kromeya jista' jintuża matul it-treddigh.

Jekk it-tifla tiegħek irċeviet Kromeya waqt it-tqala tagħha, it-tarbija tista' tkun f'riskju akbar ta' infezzjoni. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tagħha, u lil professjonisti ohrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu ta' Kromeya waqt it-tqala tagħha, qabel mat-tarbija tirċievi xi tilqim (Għal aktar informazzjoni ara s-sezzjoni dwar it-tilqim).

Sewqan u thaddim ta' magni

Kromeya jista' jkollu effett zghir fuq il-hila biex issuq, tuża r-rota jew thaddem magni. Jista jkun hemm sensazzjoni li l-kamra qed iddur bik u disturbi fil-vista wara li jinghata Kromeya.

Kromeya fih sodju

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull doża ta 0.8 mL, jiġifieri tista titqies bhala hielsa mis-sodju.

3. Kif ghandek tuża Kromeya

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tat-tifel jew tifla tieghek jekk ikollok xi dubju dwar xi istruzzjonijiet jew jekk ghandek xi mistoqsijiet. It-tabib tieghek jista' jippreskrivi qawwa oħra ta' Kromeya jekk it-tifel / tifla tieghek jehtiegu doża differenti.

Kromeya jiġi injettat taht il-ġilda. Siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg pre-filled u pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg huma wkoll disponibbli għall-użu. Id-dozi rrakomandati ta' Kromeya f'kull wieħed mill-użi approvati huma murija fit-tabella t'hawn isfel.

Artrite idjopatika għovanili poliartikolari		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' sentejn 'il fuq u li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 10 kg jew inqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Artrite marbuta ma' entesite		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Tfal u adolexxenti minn 6 snin li jiżnu 15 kg jew inqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli

Psorjasi tal-plakka pedjatrika		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal u adolexxenti minn 4 snin sa 17-il sena ta' età u li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita minn 40 mg ġimgħa wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hi 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Mhux applikabbli
Tfal u adolexxenti minn età ta' 4 snin sa 17-il sena li jiżnu bejn 15 kg sa inqas minn 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20 mg ġimgħa wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu hi 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Mhux applikabbli

Marda ta' Crohn pedjatrika

Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu 40 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (bhala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwiti minn 40 mg ġimagħtejn wara. Jekk rispons aktar malajr hu meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 160 mg (bhala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew 2 injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) segwiti bi 80 mg (bhala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed) ġimagħatejn wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Jekk id-doża ma tahdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.
Tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita b'20 mg ġimagħtejn wara. Jekk rispons aktar malajr hu meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg (bhala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed) segwiti b'40 mg ġimagħatejn wara. Minn hemm 'il quddiem, id-doża tas-soltu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Jekk id-doża ma tahdimx tajjeb biżżejjed it-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-dożaġġ għal 20 mg kull ġimgħa.

Uveite pedjatrika		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm tiehu u kemm ta' spiss?	Noti
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu inqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu. Kromeya hu rakkomandat għall-użu f'kombinazzjoni ma' methotrexate.
Tfal u adolexxenti minn sentejn 'il fuq li jiżnu tal-anqas 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li tista' tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu. Kromeya hu rakkomandat għall-użu f'kombinazzjoni ma' methotrexate.

Metodu u rotta ta' amministrazzjoni

Kromeya jiġi injettat taht il-ġilda (injezzjoni għal taht il-ġilda).

Istruzzjonijiet dettaljati fuq kif tinjetta Kromeya huma pprovduti f' sezzjoni 7, 'Istruzzjonijiet dwar l-użu'.

Jekk tuża Kromeya aktar milli suppost:

Jekk inti aċċidentalment tinjetta ammont akbar ta' likwidu ta' Kromeya, jew jekk tinjetta Kromeya aktar frekwentament milli ordnatek it-tabib tiegħek, ċempel lit-tabib/a tiegħek u tghidli li t-tifel jew it-tifla tiegħek hađu aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-medicina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tuża Kromeya anqas milli suppost:

Jekk inti aċċidentalment tinjetta ammont anqas ta' likwidu ta' Kromeya, jew jekk tinjetta Kromeya anqas frekwentament milli ordnatek it-tabib jew l-ispizjar tat-tifel jew tifla tiegħek, inti għandek iċċempel lit-tabib jew l-ispizjar tat-tifel jew tifla tiegħek u tghidli li t-tifel jew it-tifla tiegħek hađu anqas milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-medicina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Kromeya:

Jekk tinsa tinjetta lit-tifel jew lit-tifla tiegħek bi Kromeya, inti għandek tinjetta d-doża ta' Kromeya eżatt kif tiftakar. Imbagħad għati d-doża ta' wara lit-tifel jew lit-tifla tiegħek fil-hin li suppost johduwa f' ġurnata normali, daqs li kieku ma nsejtx doża.

Jekk it-tifel jew tifla tiegħek tieqaf tuża Kromeya:

Id-deċiżjoni li jieqaf jintuża Kromeya għandha tiġi diskussa mat-tabib tat-tifel jew tifla tiegħek. Is-sintomi tat-tifel jew tifla tiegħek jistgħu jergħu jiġu wara li twaqqafit-trattament.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn hfiyf 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 bi Kromeya.

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- sinjali ta' reazzjoni allergika jew insuffiċjenza tal-qalb;
- Raxx sever, urtikarja;
- nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- diffikultà biex tieħu n-nifs, biex tibla';
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel sforz jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn.

Għarraf lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli, jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- sinjali u sintomi ta' infezzjoni bħal deni, thossok marid, feriti, problemi tas-snien, hruq waqt li qed tghaddi l-awrina, thossok dgħajjef jew ghajjen jew tisgħol;

- sintomi ta' problemi tan-nerv bħal tmemnim, tirziħ, tara doppju, jew dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn;
- sinjali ta' kanċer tal-ġilda bħal nefħa jew ferita miftuha li ma tfixx;
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbi tad-demem bħal deni persistenti, tbengil, ħruġ ta' demem, tkun pallidu.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati b'adalimumab:

Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna 1 f'10):

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu uġiħ, nefħa, ħmura jew ħakk);
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flissjoni, infezzjoni fis-sinus, pnemonja);
- uġiħ ta' ras;
- uġiħ (ta' żaqq) addominali;
- nawsja u rimettar;
- raxx;
- uġiħ fil-muskoli.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 f'10):

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demem 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-sniem u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jtilgħu meta wieħed ikollu riħ);
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva;
- infezzjoni fis-sistema urinarja;
- infezzjonijiet tal-fungu;
- infezzjonijiet fil-ġogi;
- tumuri beninni;
- tumor tal-ġilda;
- reazzjonijiet allergici (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaġuni);
- deidratazzjoni;
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni);
- ansjetà;
- diffikultà biex torqod;
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tmemnim, tingiż jew tirziħ;
- emigranja;
- sintomi ta' tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġiħ fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u uġiħ fir-riglejn);
- disturbi fil-vista;
- infjammazzjoni fl-ġhajnejn;
- infjammazzjoni fl-ġhotjien ta' l-ġhajnejn u nefħa fl-ġhajnejn;
- vertigo (sensazzjoni li l-kamra qed iddur);
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mghaġġel;
- pressjoni għolja tad-demem;
- fwawar;
- ematoma (nefħa solida b'demm maqgħud);
- sogħla;
- aźma;
- qtugħ ta' nifs;
- ħruġ ta' demem gastro-intestinali;
- dispepsja (indigestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku);

- mard ta' reflux aċtuż;
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u haq xott);
- ħakk;
- raxx li jqabbdek il-ħakk;
- tbengil;
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekzema);
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn;
- żieda fil-ħruġ tal-ġħaraq;
- telf tax-xagħar;
- bidu jew aggravar ta' psoriazi;
- spażmi fil-muskoli;
- demm fl-awrina;
- problemi tal-kliewi;
- uġiġħ fis-sider;
- edima (akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem li jikkaguna t-tessut affettwat biex jintefah);
- deni;
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil;
- fejqan li jieh u iżjed fit-tul min-normal.

Mhux komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 f'100)

- infezzjonijiet mhux tas-soltu (li jinkludu tuberkużi u infezzjonijiet oħra) li jfeggu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa;
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali);
- infezzjonijiet fl-għajnejn;
- infezzjonijiet tal-batterji;
- diverticulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musara l-kbira);
- kanċer, li jinkludi kanċer li jaffetwa s-sistema limfatika (limfoma u melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda));
- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffetwaw il-pulmun, ġilda u in-nodi tal-limfa (komunement kondizzjoni msejja bħala sarkojdożi);
- infjammazzjoni vaskulite (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji);
- tregħid;
- newropatija (ħsara fin-nervi);
- puplesija;
- vista doppja
- telf ta' smiġħ, żanzin;
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit;
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtuġ ta' nifs jew nefha fl-għekiezi;
- attakk tal-qalb;
- borża tal-wiċċ ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji;
- mard tal-pulmun li jikkaguna qtuġ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni);
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun);
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali);
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża uġiġħ qawwi fiż-żaqq u fid-dahar;
- diffikultà biex tibla';
- edema fil-wiċċ (nefha);
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara;
- xaħam żejjed fil-fwied (akkumulazzjoni ta' xaħam fiċ-ċelluli tal-fwied);
- ħruġ ta' ġħaraq bil-lejl;
- ċikatriċi;
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli;

- lupus erythematosus sistemiku (disturb immuni li jinkludi infjammazzjoni tal ġilda, tal qalb, tal pulmun, tal ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra);
- ma torqodx raqda shiha;
- impotenza;
- infjammazzjonijiet.

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 f'1,000)

- lewkemija (kanċer li jaffettwa d-demem u l-mudullun);
- reazzjoni allergika qawwiya b'xokk;
- sklerosi multipla;
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv tal-ġhajj u s-sindromu ta' Guillain-Barré, kundizzjoni li tista' tikkawża debolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnefnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem);
- il-qalb tiegħi thabbat;
- fibrozi fil-pulmun (marki fil-pulmun);
- perforazzjoni tal-intestini (toqba fis-superfiċje tal-musrana);
- epatite (infjammazzjoni tal-fwied);
- riattivazzjoni tal-infezzjoni 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 (reazzjoni li tista' tkun ta' theddida għall-hajja b'sintomi bħal tal-influwenza u raxx b'infafet);
- edima fil-wiċċ (nefha) assoċjata ma' reazzjonijiet allergici;
- eritema multiforme (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda);
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus;
- angjoedima (nefha lokalizzata tal-ġilda);
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda hamrani bil-ħakk).

Mhux magħruf (frekwenza ma tistax tiġi stabbilita min informazzjoni li hemm):

- lifoma *hepatosplenic T-cell* (kanċer tad-demem rari li hafna drabi huwa fatali);
- karċinoma taċ-ċelloli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda);
- insuffiċjenza fil-fwied;
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħufija fil-muskoli).

Xi effetti sekondarji li kienu osservati b'adalimumab m'għandhomx sintomi u jistgħu jirrizultaw biss minn testijiet tad demm. Dawn jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna 1 f'10):

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad demm;
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad demm;
- zieda fil-lipidi fid demm;
- zieda fl-enzimi tal-fwied.

Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 f'10):

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad demm;
- ammont baxx ta' plejtlits;
- zieda fl-aċidu uriku fid demm;
- ammont anormali ta' sodju fid demm;
- ammont baxx ta' kalċju fid demm;

- ammont baxx ta' fosfat fid demm;
- zokkor gholi fid demm;
- ammont gholi ta' lactate dehydrogenase fid demm;
- antikorpi pprodotti mill gisem għall kontrib stess fid-demm.
- potassju tad-demm baxx.

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn f' 100 persuna)

- kejl tal-bilirubin oghla (test tad-demm tal-fwied).

Rari (jistgħu jaffetwaw sa persuna 1 f' 1,000):

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta' plejtlits.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel jew tifla tiegħek ikollom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel jew tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżzla f' [Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Kromeya

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintahaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta/ il-pakkett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen fi frigġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza.

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

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (pereżempju meta tkun qed tivvjaġġa), Pinna waħda mimlija għal-lest ta' Kromeya tista' tinzamm f'temperatura normali tal-kamra (sa 25°C) għal-perjodu massimu ta' 14-il gurnata – kun ċert li tippoteġih mid-dawl.

Meta tohroġha mill-frigġ u żzommha f'temperatura normali, is-siringa mimlija għal-lest għandha tintuża **fi żmien 14-il gurnata jew inkella għandha tintrema**, anke jekk terġa' titpoġġa lura fil-frigġ.

Għandek iżzomm nota tad-data ta' meta is-siringa tkun inhargiet l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek twarrabha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Kromeya

- Is-sustanza attiva hi adalimumab. Kull kunjett fih 40 mg ta' adalimumab fi 0.8 ml ta' soluzzjoni.
- Is-sustanzi l-ohra huma sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, mannitol, sodium chloride, citric acid monohydrate, sodium citrate, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Kromeya u l-kontenut tal-pakkett

Kromeya 40 mg/8 mL soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) għall-użu pedjatriku jiġi bħala soluzzjoni sterili ta' 0.8 mL ċara u mingħajr kulur ta' 40 mg adalimumab.

Kromeya 40 mg/0.08 mL soluzzjoni għall-injezzjoni għall-użu pedjatriku jiġi f'kunjett tal-ħġieġ. Kull pakkett fih kunjett wieħed (0.8 mL ta' soluzzjoni sterili), siringa sterili għall-njezzjoni 1, labra sterili 1, adapter tal-kunjett 1 u 2 kuxxinetti bl-alkoħol.

Kromeya jiġi bħala kunjett, siringa mimlija għal-lest u pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe

Il-Ġermanja

Manifattur

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
L-Awstrija

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

Kun żgur li taqra, tifhem u ssegwi l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel tinjetta Kromeya. Il-fornitur tas-kura tas-saħħa tiegħek għandu jurik kif thejji u tinjetta Kromeya sew bl-użu tal-pinna mimlija għal-lest qabel tużha għall-ewwel darba. Kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet.

7. Istruzzjonijiet Dwar l-Użu

Kromeya[®] Kitt tal-Kunjett

Komponeti ta' użu uniku u kunjett tal-medicina
(adalimumab) għal injezzjoni taħt il-ġilda
40 mg/0.8 mL



Nota: immaġini għal skop ta' turija biss.

Aqra sew dawn l-istruzzjonijiet kollha qabel ma tuża l-kitt tal-Kunjett ta' Kromeya tiegħek.

Taghrif Importanti

- Għandek tuża l-Kitt tal-Kunjett ta' Kromeya biss jekk il-professjonista tal-kura tas-saħħa hargħek dwar kif għandek tużah sew.
- Il-Kitt tal-Kunjett ta' Kromeya hu sabiet u jintuża darba biss.
- It-tfal mhux permess jinjettaw lilhom infushom u l-injezzjoni għandha ssir minn adult imharreg.
- Żomm il-komponenti kollha tal-Kitt tal-Kunjett ta' Kromeya u r-reċipjent tar-rimi tal-ixfatar fejn ma jintlahqux mit-tfal.
- **M'għandekx** thallat is-siringa jew il-kunjett. Meta thawwad jista' jikkaguna ħsara.
- Ikkuntattja lill-professjonista tal-kura tas-saħħa jew l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi mistoqsija jew tehtieg appogg.

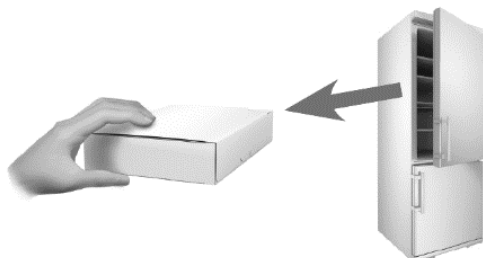
Taghrif fuq il-Ħżin

- Żomm il-Kitt tal-Kunjett ta' Kromeya fil-kaxxa originali tiegħu biex tipproteġih mid-dawl.
- Żomm il-Kitt tal-Kunjett ta' Kromeya fi friġġ f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.
- Jekk mehtieg, pereżempju meta tivvjagġa, il-Kitt tal-Kunjett ta' Kromeya jista' jinżamm fit-temperatura tal-kamra għal 14-il jum.

Stadju 1

Igbor il-fornimenti u ċċekkja għal ħsara

1.1 Nehhi l-Kitt tal-Kunjett ta' Kromeya minn ġol-frigġ.



1.2 Halli l-kitt fit-temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta biex tippermetti l-medicina tishon. L-injezzjoni ta' medicina kiesha tista tikkaguna uġigh.



Twissija: M'ghandekx issahhan is-siringa b'xi mod ieħor bħal f'mikrowajv, ilma shun, jew dawl tal-xemx diretta.

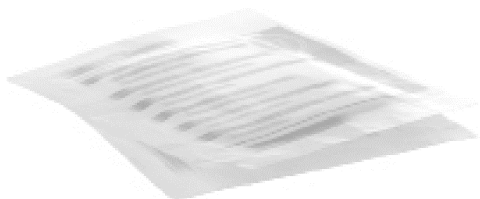
1.3 Iftaħ il-kitt u oħroġ il-komponenti kollha u poġġiehom fuq wiċċ nadif, xott u ċatt. Iċċekkja l-komponenti biex taċċerta li l-ippakkjar u l-kontenut ma ġratilhomx ħsara.



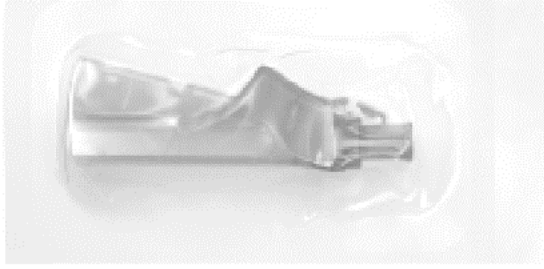
Kunjett



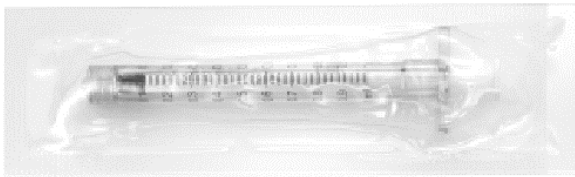
Adapter tal-kunjett



Kuxxinetti tal-alkohol



Labra



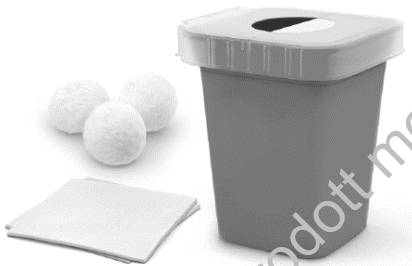
Siringa

Twissija: **M'ghandekx** tuża jekk bil-ħsara.

1.4 Ser ikollok bżonn il-fornimenti li ġejjin li mhumiex inklużi fil-kitt:

- Ballun tal-qoton nadif jew garża, u
- Reċipjent għar-rimi tal-ixfafx (ara sezzjoni 7.2).

Iftah il-kontenitur tal-ixfafx biex ikun lest.



1.5 Iċċekkja r-rekords tiegħek għad-dati tal-injezzjoni u s-siti tal-injezzjoni biex tagħzel is-sit tal-injezzjoni għal din is-sessjoni.



Stadju 2

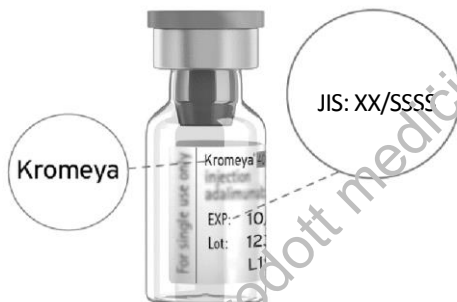
Hejji l-Kunjett

2.1 Ahsej idejgħew b' ilma u sapun u xxotthom tajjeb.



Twissija: L-ingwanti ma jissostitwixux il-htejga li taħsel idejgħew.

2.2 Iċċekkja t-tikketta ta' fuq il-kunjett għal Kromeja u d-data ta' skadenza.

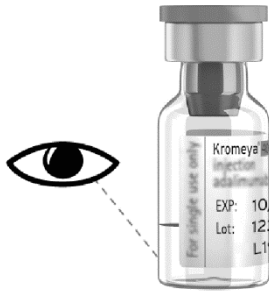


Twissija: M'ghandekx tuża l-kunjett jekk:

- L-isem fuq il-kunjett mhux Kromeja.
- Id-data ta' skadenza fuq il-kunjett tkun għaddiet.

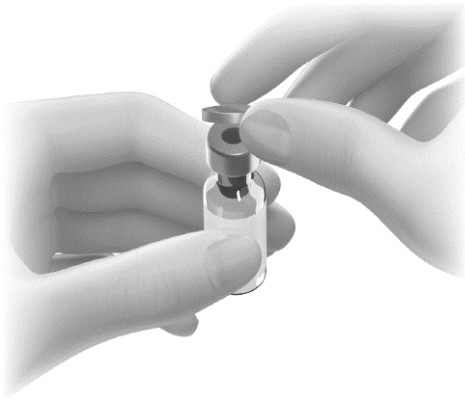
2.3 Iċċekkja l-likwidu biex tiżgura li:

Il-likwidu huwa ċar, mingħajr kulur u hieles mill-frak.

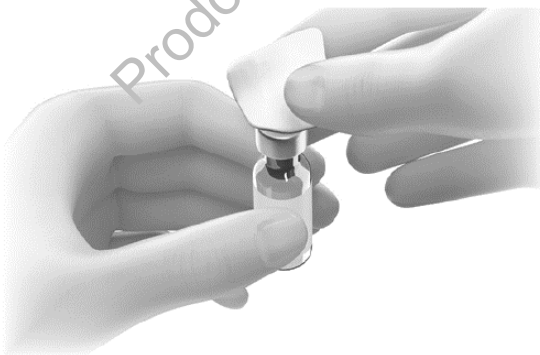


Twissija: M'ghandekx tuża jekk il-likwidu huwa m'ajpar, b'kulur jew għandu frak jew biċċiet fih.

2.4 Bil-mod nehhi l-ghatu isfar minn fuq il-kunjett.

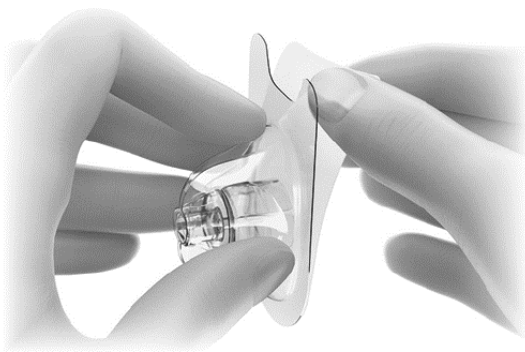


2.5 Imsah il-kunjett kollu b'kuxxinett tal-alkohol u mbagħad armiha.



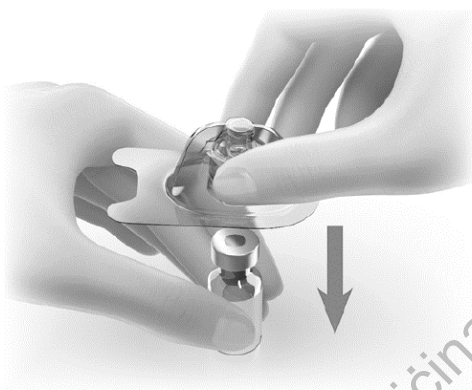
Twissija: M'ghandekx tmiss il-parti ta' fuq tal-kunjett wara li naddaft.

2.6 Qaxxar il-karta mill-ippakkjar tal-adapter tal-kunjett mingħajr ma tnehhi l-adapter tal-kunjett barra mill-pakkett teighu.

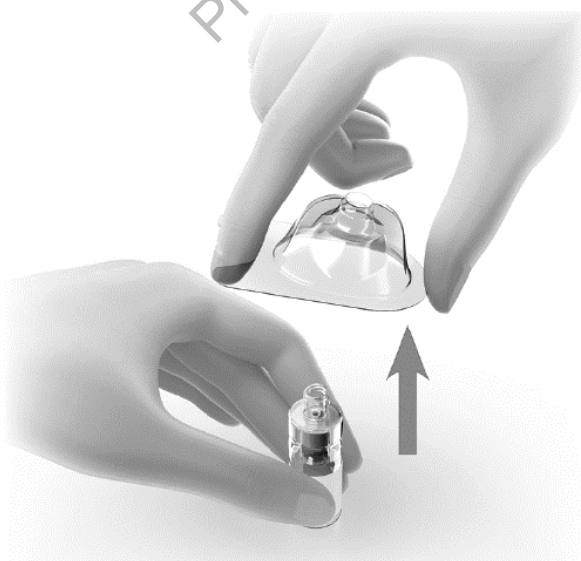


Twissija: M'ghandekx tmissx l-adapter tal-kunjett.

2.7 Bl-adapter tal-kunjett għadu fil-pakkett tiegħu, aghfas l-adapter tal-kunjett fuq ras il-kunjett sakemm tikklikkja fil-post.

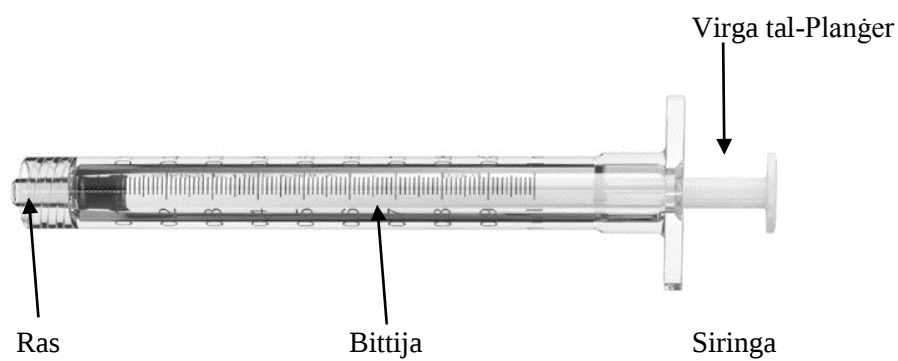


2.8 Żomm il-kunjett u għolli l-ippakkjar minnu. Biex tiżgura li l-adapter jibqa' fuq ras il-kunjett, żomm l-ippakkjar mix-xifer ta' barra.



Stadju 3

Hejji s-Siriga



3.1 Qaxxar biex tiftah l-ippakkjar tas-siringa u aqbad is-siringa mill-bittija.



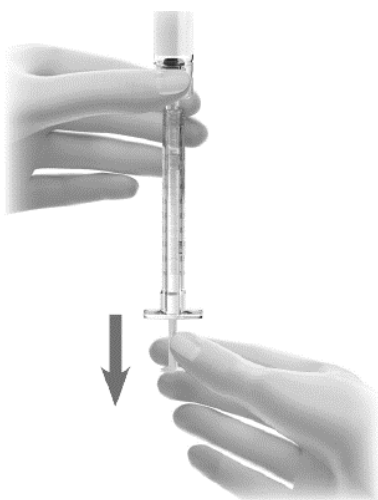
Twissija: M'ghandekx tmiss ras is-siringa.

3.2 Żomm l-adapter tal-kunjett, dahhal ras is-siringa go fih u invita biex tqabbad.



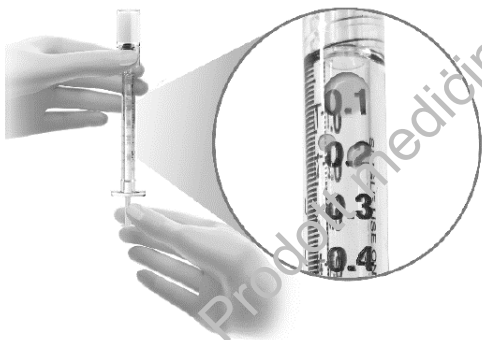
3.3 Dawwar il-kunjett rasu 'l isfel sabiex ikun wieqaf bis-siringa ghadha mwahhla.

3.4 Żomm il-kunjett u s-siringa weqfin u bil-mod iġbed id-doża preskritta.



Twissija: Jekk il-virga tal-planger tingħbed 'il barra kompletament, armi s-siringa. **M'għandekx** tipprova ddahhal mill-ġdid u uża kitti ġdid.

3.5 Bil-mod iġbed il-virga tal-planger 'il ġewwa biex timbotta l-medicina lura fil-kunjett. Dan biex jitnehhew spazji jew bżieġaq tal-arja.



Erga' bil-mod iġbed il-planger 'il barra sad-doża preskritta u ieqaf.

Jekk tara xi spazji jew bżieġaq tal-arja fir-ras tas-siringa, irrepeti dan l-istadju sakemm l-ispażji tal-arja jew il-bżieġaq ikunu telqu. **M'għandekx** thallat is-siringa.

Twissija: **M'għandekx** tuża s-siringa jekk ikun hemm ammont kbir ta' arja fis-siringa.

3.6 Dawwar lura l-kunjett u s-siringa, żomm sew l-adapter tal-kunjett u holl is-siringa minn għol-adapter tal-kunjett.



3.7 Qiegħed is-siringa fuq wiċċ nadif u ċatt.

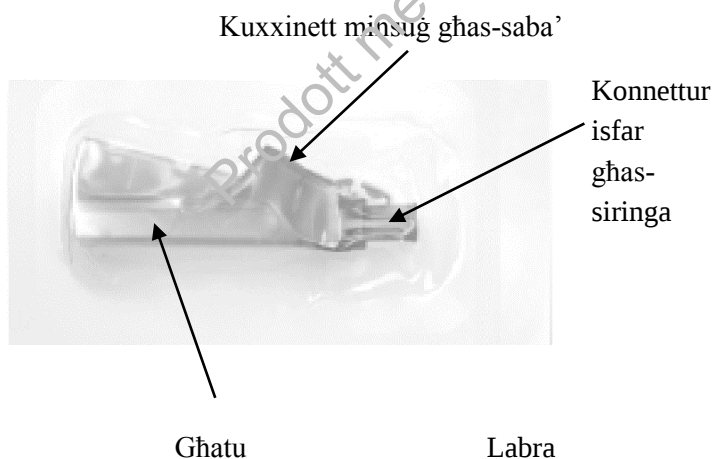
Twissija: M'ghandekx tmiss ras-siringa.

Twissija: M'ghandekx tarmi l-kunjett.

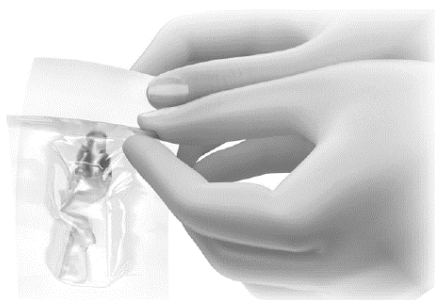
Stadju 4

Hejji l-Labra

Għatu ta' Sigurtà



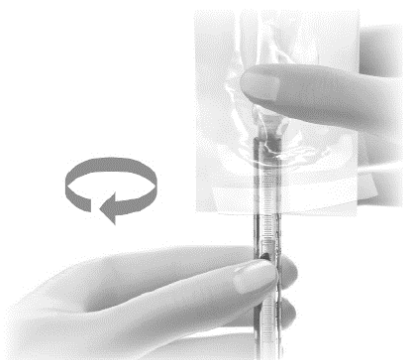
4.1 Qaxxar u iftah l-ippakkjar tal-labra biex tikxef il-konnettur isfar tas-siringa.



Twissija: M'ghandekx taqla' l-labra minn ġol-pakkett.

Twissija: M'ghandekx tmiss il-konnettur safani.

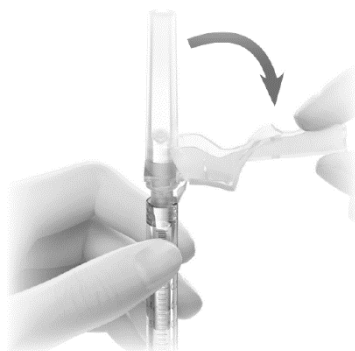
4.2 Dahhal ras is-siringa ġol-konnettur isfar tas-siringa u invita biex tqabbad.



4.3 Nehhi l-ippakkjar tal-labra minnha.

Twissija: M'ghandekx tneħhi l-ghatu ċar tal-labra.

4.4 Iġbed lura l-ghatu roża tas-sigurtà tal-labra roża lejn is-siringa.



Twissija: M'ghandekx taqla' l-ghatu roża tas-sigurtà minn mal-konnettur isfar.

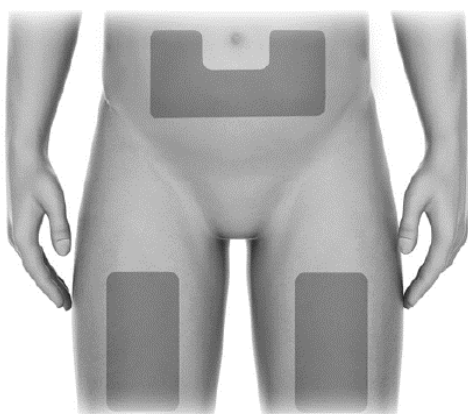
4.5 Poġġi s-siringa fuq wiċċ nadif u ċatt.

Stadju 5

Hejji l-injezzjoni

5.1 Aghzel sit għall-injezzjoni minn:

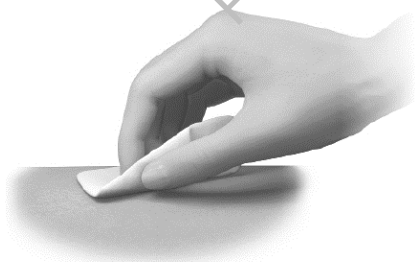
- In-naħa ta' fuq tal-koxox jew
- Il-parti t'isfel taż-żaqq (injetta tal-anqas 5 ċentimetri lil hinn miż-żokra).



Aghzel sit differenti (tal-anqas 2.5 ċentimetri mis-sit tal-injezzjoni ta' qabel) kull darba biex tnaqqas il-ħmura, l-irritazzjoni jew problemi oħra tal-gilda.

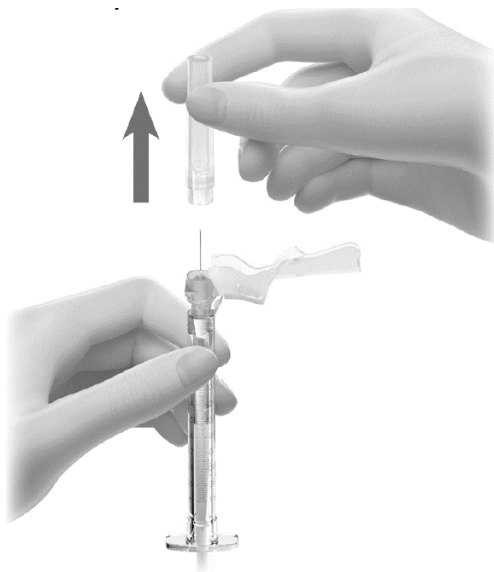
Twissija: M'għandekx tinjetta f'parti li hi tenera, imbengla, ħamra, iebsa, imqaxxa jew fejn għandek smaljturi.

5.2 Naddaf is-sit tal-injezzjoni b'kuxxinett tal-alkoħol u mbagħad armiha.



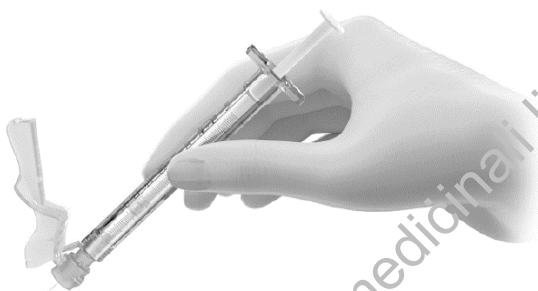
Twissija: M'għandekx tonfoħ fuq jew tmiss is-sit t'injezzjoni wara li tnaddafha.

5.3 Nehhi l-ghatu ċar tal-labra billi tiġbdu 'l fuq u armih.



Twissija: M'ghandekx tipprova tpogġi l-ġhatu tal-labra lura fuq il-labra.

5.4 Żomm is-siringa b'hal lapas bl-ġhatu ta' sikurezza roża tal-labra ppuntat 'il fuq



Stadju 6

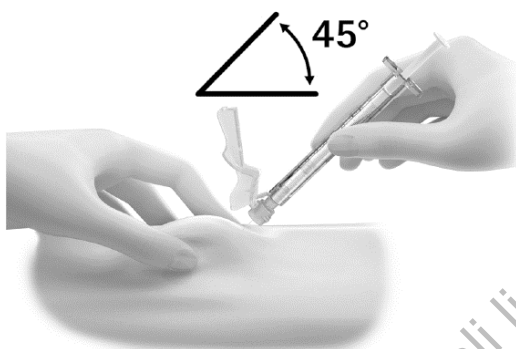
Agħti l-injezzjoni

6.1 Bl-id l-oħra, oqros liwja ta' ġilda mnaddfa u żommha.



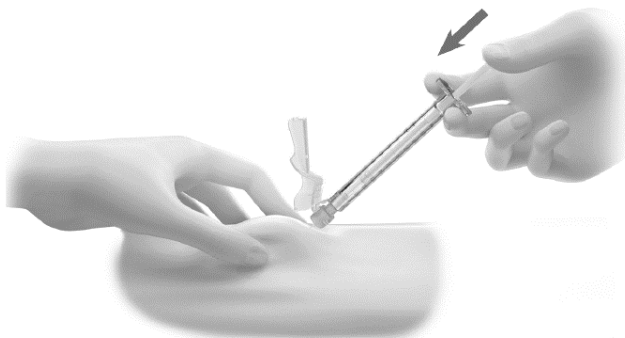
Twissija: M'ghandekx tmiss fejn ser tinjetta.

6.2 B'moviment qasir, u ta' malajr, imbotta l-labra kollha 'l isfel ġol-ġilda f'angolu ta' 45°.



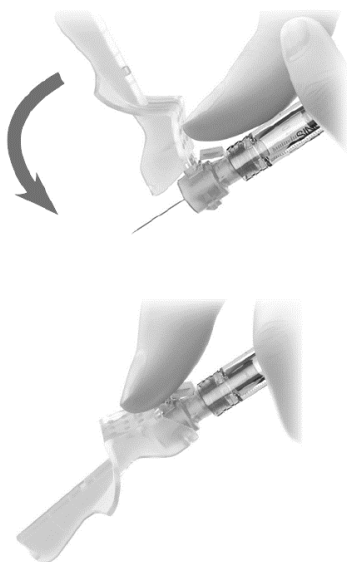
Nota: Bl-esperjenza, ser issib li l-angolu (bejn 45° u 90°) li hu l-aktar komdu għalik u għal wild tiegħek.

6.3 Bil-mod imbotta l-virga bajda tal-planger 'l isfel kollha sakemm is-siringa tkun żvojtat.



6.4 Nehhi l-labra mill-gilda, u oqghod attent li tigbidha fl-istess angolu li ġiet imdahhla. Imbagħad irrilaxxa l-ġilda maqrusa.

6.5 Iċċentra l-behem jew il-werrej fuq il-kuxxinett minsuġ tas-saba' u mbotta l-ġhatu tas-sigurtà 'l quddiem fuq il-labra sakemm tismaghha jew thossha tissakkar.



6.6 Il-labra issa hija mgħottija u hi sikura. Issa tista' tintrema fir-reċipjent tal-ixfatar.

Twissija: Sejjaħ il-professjonista tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk ma injettajt id-doża shiħa.

6.7 Jekk hemm id-demm jew likwidu fis-sit tal-injezzjoni, aghfas bil-mod, b'ballun tal-qoton jew garża fuq il-ġilda għal 10 sekondi.



Twissija: M'għandekx toġhrok is-sit tal-injezzjoni.

Stadju 7

Irreġestra l-injezzjoni u l-komponenti li ser tarmi

7.1 Issa li lestejt l-injezzjoni tiegħek, aġġorna r-rekord tiegħek b’:

- is-sit tal-injezzjoni
- id-data
- xi kwistjoni li kellek
- in-numru tal-lott (fuq it-tikketta tal-kunjett).



7.2 Armi s-siringa użata bil-labra protetta u l-kunjett bl-adapter mwahhal tal-kunjett go reċipjent tal-ixfatar.



Twissija: Żomm ir-reċipjent tar-rimi tal-ixafatar fejn ma jintlaħaqx mit-tfal.

Twissija: M’ghandekx iżżomm medċina mhix użata.

Twissija: M'ghandekx tarmi s-siringa jew il-kunjett mal-iskart tad-dar tieghek.

Jekk m'ghandekx reċipjent għar-rimi tal-ixfatar,
tista' tuża reċipjent tad-djar li hu:

- Magħmul mill-plastik heavy-duty;
- Jista' jingħalaq b'għatu li hu ssikkat u li hu reżistenti għat-titqib; Dan għandu jzomm oġġetti li jaqtgħu milli johorġu 'l barra,
- Jinzamm wieqaf u stabbli waqt l-użu,
- Reżistenti għat-tnixxijiet u
- Ikun tikkettat sew biex iwissi dwar l-iskart perikoluż għor-reċipjent.

7.3 Meta reċipjent tar-rimi tal-ixfatar tieghek ikun kwazi mimli, hu meħtieġ li inti ssegwi l-linji gwida lokali dwar l-aħjar mod kif għandek tarmi r-reċipjent tal-ixfatar tieghek.

Twissija: M'ghandekx tirriċikla r-reċipjent tar-rimi tal-ixfatar tieghek.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati