

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Syringa waħda mimlija għal-lest ta' doża waħda ta' 0.4 ml fiha 40 mg adalimumab.

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

Pinna waħda mimlija għal-lest ta' doża waħda ta' 0.4 ml fiha 40 mg adalimumab.

Adalimumab huwa antikorp monoklonali uman rikombinanti, prodott fiċ-ċelluli tal-Ovarji tal-Hamster Ċiniż.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.  
Soluzzjoni għall-injezzjoni ċara u bla kulur.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite reumatika

Libmyris, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat:

- għat-trattament ta' artrite reumatika attiva minn moderata sa severa f' pazjenti adulti, meta r-rispons tagħhom għal mediċini antirewmatiki li jimmodifikaw il-marda (DMARDs) inkluż methotrexate, ma kienx adegwat.
- għat-trattament ta' artrite reumatika attiva u progressiva severa f' adulti li ma jkunux ingħataw trattament b' methotrexate qabel.

Libmyris jista' jingħata bħala monoterapija f' każ ta' intolleranza għal methotrexate jew meta t-tkomplija tat-trattament b' methotrexate ma tkunx adattata.

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

## Artrite idjopatika taż-żgħażaġh

### *Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh*

Libmyris meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa indikat għat-trattament ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh, f'pazjenti mill-età ta' sentejn jew aktar li ma kellhomx rispons adegwat għal DMARD waħda jew aktar. Libmyris jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal methotrexate jew meta t-kompliġa tat-trattament b'methotrexate ma tkunx adattata (għall-effikaċja fil-monoterapija ara sezzjoni 5.1). Adalimumab ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

### *Artrite relatata mal-entesite*

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' artrite attiva relatata mal-entesite f'pazjenti, ta' età ta' 6 snin u akbar, li ma kellhomx rispons adegwat għal, jew li ma jittollerawx, terapija konvenzjonali (ara sezzjoni 5.1).

## Spondiloartrite assjali

### *Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (Ankylosing spondylitis AS)*

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'AS attiva u severa, li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw terapija konvenzjonali.

### *Spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS*

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' adulti bi spondiloartrite assjali severa mingħajr evidenza radjografika ta' AS imma b'sinjali oggettivi ta' infjammazzjoni minn żidiet fis-CRP u/jew MRI, li ma kellhomx rispons adegwat jew ma jittollerawx il-medicini kontra l-infjammazzjoni li mhumix steroidi (NSAIDs).

## Artrite psorjatika

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' artrite psorjatika attiva u progressiva f'adulti meta r-rispons għal terapija preċedenti b'DMARDs ma kienx adegwat. Intwera li f'pazjenti b'subtipi poliartikulari simetriċi tal-marda (ara sezzjoni 5.1), adalimumab inaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-gogi periferali kif imkejjel permezz ta' X-ray, u jtejjeb il-funzjoni fiżika.

## Psorjasi

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

## Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka severa u kronika fit-tfal u adolexxenti mill-età ta' 4 snin u aktar u li kellhom rispons mhux adegwat jew li mhumix kandidati adattati għat-terapija topika u fototerapiji.

## Hidradenitis suppurativa (HS)

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

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

Libmyris huwa indikat għat-trattament tal-marda ta' Crohn attiva li hi moderata sa severa, f'pazjenti adulti, li, minkejja kors ta' terapija shiħ u adegwat li jkunu ngħataw b'kortikosteroidi u/jew immunosoppressant, ma kellhomx rispons; jew m'għandhomx tolleranza għal, jew li jkollhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

### Il-marda ta' Crohn pedjatrika

Libmyris huwa indikat għat-trattament tal-marda ta' Crohn attiva li hi minn moderata sa severa f'pazjenti pedjatriki (minn età ta' 6 snin) li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali inkluż terapija ta' nutrizzjoni primarja u kortikosteroidi u/jew immunomodulator, jew ma jittollerawx jew għandhom kontraindikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

### Kolite ulċerattiva

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

### Kolite ulċerattiva pedjatrika

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' kolite ulċerattiva attiva li hi minn moderata sa severa f'pazjenti pedjatriki (minn età ta' 6 snin u aktar) li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali li tinkludi kortikosteroidi u/jew 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew li għandhom intolleranza, jew li jkollhom kontraindikazzjonijiet mediċi, għal dawn it-terapiji.

### Uveite

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' uveite intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għal kortikosteroidi, f'pazjenti li kellhom bżonn użu moderat tal-kortikosteroidi, jew li fihom it-trattament b'kortikosteroidi mhux adattat.

### Uveite pedjatrika

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' uveite anterjuri mhux infettiva kronika pedjatrika f'pazjenti minn età ta' sentejn u aktar li ma kellhomx rispons adegwat għal jew li għandhom intolleranza għal terapija konvenzjonali, jew li fihom it-terapija konvenzjonali mhix adattata.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

It-trattament b'Libmyris għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjożi u fit-trattament ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Libmyris. L-oftalmologi huma rakkomandati biex jikkonsultaw ma' speċjalista adattata qabel ma jinbeda t-trattament b'Libmyris (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti ttrattati b'Libmyris għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ adattat fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infużjoni b'Libmyris jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li dan hu tajjeb għalihom, u b'segwitu mediku kif mehtieg.

Matul it-trattament b'Libmyris, għandhom jiġu ottimizzati terapiji konkomitanti oħra (eż., kortikosteroidi u/jew aġenti immunomodulatorji).

Libmyris jiġi biss bħala 40 mg siringa mimlija għal-lest, 40 mg pinna mimlija għal-lest u 80 mg siringa mimlija għal-lest. Għalhekk, mhux possibbli li jingħata Libmyris lil pazjenti li jehtieġu inqas minn doża shiħa ta' 40 mg. Jekk tkun mehtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħrajn ta' adalimumab li joffru din l-għażla.

## Požoloġija

### *Artrite rewmatika*

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti adulti b'artrite rewmatika hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bħala doża wahda ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Methotrexate għandu jitkompla waqt it-trattament b'Libmyris.

Il-glukokortikoidi, is-saliċilati u mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi, jew mediċini analġeżiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Libmyris. Rigward it-tehid flimkien ma' mediċini antirewmatici li jimmodifikaw il-marda, minbarra methotrexate, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Fil-monoterapija, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Libmyris 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn zieda fid-doża għal 40 mg adalimumab kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Id-data disponibbli tissuggerixxi li normalment, ir-rispons kliniku jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta' trattament. It-tkomplija tat-terapija għandha terġa' tiġi kkunsidrata f'pazjent li ma jirrispondix f'dan il-perjodu ta' żmien.

### Interruzzjoni tad-doża

Jista' jkun hemm bżonn ta' interruzzjoni tad-doża, bħal pereżempju qabel kirurgija jew jekk ikun hemm infezzjoni serja.

Id-data disponibbli tissuggerixxi li l-introduzzjoni mill-ġdid ta' adalimumab wara li jkun twaqqaf għal 70 jum jew aktar, irriżultaw fl-istess daqs ta' rispons kliniku u profil tas-sigurtà simili għal dak ta' qabel l-interruzzjoni tad-doża.

*Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (Ankylosing spondylitis AS), spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS u artrite psorjatika*

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti b'AS, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS u għal pazjenti b'artrite psorjatika, hija ta' 40 mg adalimumab li tingħata bħala doża wahda ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Id-data disponibbli tissuggerixxi li normalment, ir-rispons kliniku jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta' trattament. Ittkompli tat-terapija għandha terġa' tiġi kkunsidrata f'pazjent li ma jirrispondix f'dan il-perjodu ta' żmien.

### Psorjasi

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

It-tkomplija tat-terapija għal aktar minn 16-il ġimgħa għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjent li ma jirrispondix f'dan il-perjodu ta' żmien.

Wara 16-il ġimgħa, pazjenti b'rispons mhux adegwat għal Libmyris 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jista' jibbenefika minn zieda fid-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Il-benefiċċji u r-riskji ta' terapija kontinwa ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid bir-reqqa f'pazjent b'rispons mhux adegwat wara ż-żieda fid-doża (ara sezzjoni 5.1). Jekk jinkiseb rispons adegwat b'40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, id-doża jista' sussegwentement jiġi mnaqqas għal 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

### *Hidradenitis suppurativa (HS)*

Ir-reġimen tad-doża ta' Libmyris rakkomandata għal pazjenti adulti b'HS hija 160 mg inizjalment f'Jum 1 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti minn 80 mg ġimagħtejn wara f'Jum 15 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed). Ġimagħtejn wara (Jum 29) kompli b'doża

ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed). L-antibijotiċi jistgħu jtkomplew waqt it-trattament b'Libmyris jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża prodott tal-ħasil antisettiku topiku fuq il-leżjonijiet tal-HS tiegħu fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Libmyris.

It-tkomplija tat-terapija għal aktar minn 12-il ġimgħa għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjent bl-ebda titjib f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

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

#### Il-marda ta' Crohn

Ir-reġimen tad-doża ta' induzzjoni ta' Libmyris rakkomandat għal pazjenti adulti b'marda ta' Crohn attiva li hi minn moderata sa severa, huwa ta' 80 mg f'Ġimgħa 0 segwit minn 40 mg f'Ġimgħa 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mgħaġġel, ir-reġimen ta' 160 mg f'Ġimgħa 0 (mogħti bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwit minn 80 mg f'Ġimgħa 2 (mogħti bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), jista' jintuża mal-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi huwa oġġla waqt l-induzzjoni.

Wara t-trattament tal-induzzjoni, id-doża rakkomandata hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Jew inkella, jekk pazjent ikun waqqaf Libmyris u s-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu joħorġu, Libmyris jista' jerġa' jingħata. Ftit hemm esperjenza dwar l-għoti mill-ġdid ta' Libmyris wara li jkun għaddew aktar minn 8 ġimgħat mill-aħħar doża.

Waqt it-trattament ta' manteniment, il-kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsa f'it f'it skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

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

Xi pazjenti li ma kellhomx rispons sa Ġimgħa 4 jistgħu jibbenifikaw minn terapija ta' manteniment li titkompla sa Ġimgħa 12. It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'pazjent li ma jirrispondix f'dan il-perjodu ta' żmien.

#### Kolite ulċerattiva

Ir-reġimen tad-doża ta' induzzjoni ta' Libmyris rakkomandat għal pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva li hi minn moderata sa severa, huwa ta' 160 mg mogħti f'Ġimgħa 0 (mogħti bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'Ġimgħa 2 (mogħti bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed). Wara t-trattament tal-induzzjoni, id-doża rakkomandata hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Waqt it-trattament ta' manteniment, il-kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsa f'it f'it skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

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

Id-data disponibbli tissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 2-8 ġimgħat ta' trattament. It-terapija bi Libmyris m'għandhiex titkompla f'pazjenti li ma jirrispondux f'dan il-perjodu ta' żmien.

### *Uveite*

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti adulti b'uveite hija doża inizjali ta' 80 mg, segwita minn 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara d-doża inizjali. Hemm esperjenza limitata fil-bidu tat-trattament b'adalimumab wahdu. It-trattament b'Libmyris jista' jinbeda flimkien ma' kortikosteroidi u/jew ma' agenti oħra immunomodulatorji li mhumiex bijoloġiċi. Kortikosteroidi konkomitanti jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit skont il-prattika klinika li jibdwu ġimgħtejn wara li jkun beda t-trattament b'Libmyris.

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

### 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 jistgħux isiru rakkomandazzjoni fuq id-doża.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Libmyris huwa disponnibbli biss bħala siringa mimlija lesta ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija lesta ta' 80 mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tamministra Libmyris lil pazjenti pedjatriċi li jehtieġu inqas minn doża shiha ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħrajn ta' adalimumab li joffru din l-għażla.

### Artrite idjopatika taż-żgħażaġh

#### *Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh minn età ta' sentejn jew aktar*

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh minn età ta' sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 1). Libmyris jittiehed ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

**Tabella 1. Doża ta' Libmyris għal pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh**

| Piż tal-pazjent  | Reġimen tad-dożaġġ           |
|------------------|------------------------------|
| 10 kg sa < 30 kg | -                            |
| ≥ 30 kg          | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le |

Id-data disponnibbli tissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi 12-il ġimgħa ta' trattament. It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'pazjent li ma jirrispondix f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

#### *Artrite relatata mal-entesite*

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

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

| Piż tal-pazjent  | Reġimen tad-dożaġġ           |
|------------------|------------------------------|
| 15 kg sa < 30 kg | -                            |
| ≥ 30 kg          | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le |

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

Artrite psorjatika u spondiloartrite assjali inkluz infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhhlu flimkien (Ankylosing spondylitis AS)

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' adalimumab fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AS u artrite psorjatika.

#### Psorjasi tal-plakka pedjatrika

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

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

| Piż tal-pazjent  | Reġimen tad-dożaġġ                                                                                               |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg sa < 30 kg | -                                                                                                                |
| ≥ 30 kg          | Doża inizjali ta' 40 mg, segwita minn 40 mg mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara d-doża inizjali |

It-tkomplija tat-terapija wara 16-il ġimgħa għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjent li ma jkunx qed jirrispondi f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

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

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

#### Hidradenitis suppurativa fl-adolesxenti (minn età ta' 12-il sena, li jiżnu mill-inqas 30kg)

M'hemm l-ebda prova klinika b'adalimumab f'pazjenti adolesxenti b'HS. Il-pożoloġija ta' adalimumab f'dawn il-pazjenti ġiet iddeterminata minn immudellar u simulazzjoni farmakokinetika (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris hija ta' 80 mg f'Ġimgħa 0 segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda f'Ġimgħa 1 permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

F'pazjenti adolesxenti b'respons mhux adegwat għal Libmyris 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

L-antibijotiċi jistgħu jtkomplew waqt it-trattament b'Libmyris jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża prodott tal-ħasil antisettiku topiku fuq il-leżjonijiet tal-HS tiegħu fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Libmyris.

It-tkomplija tat-terapija wara 12-il ġimgħa għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjent bl-ebda titjib f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

Il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament fit-tul kontinwu għandhom jiġu evalwati perġodikament (ara data tal-adulti f'sezzjoni 5.1).

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

### Il-marda ta' Crohn pedjatrika

Id-doża rakomandata ta' Libmyris għal pazjenti bil-marda ta' Crohn minn età ta' 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 4). Libmyris jingħata permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

**Tabella 4. Doża ta' Adalimumab għal pazjenti pedjatriki bil-marda ta' Crohn**

| Piż tal-pazjent | Doża tal-induzzjoni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Doża ta' manteniment li tibda f'Ġimgha 4 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| < 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg f'Ġimgha 0 and 20 mg f'Ġimgha 2*</li></ul> <p>F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel għat-terapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista' jkun oġġetiv ta' doża oġġetiv tal-induzzjoni, tista' tintuża d-doża li ġejja:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg f'Ġimgha 0 and 40 mg f'Ġimgha 2</li></ul> | -                                        |
| ≥ 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg f'Ġimgha 0 and 40 mg f'Ġimgha 2</li></ul> <p>F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel għat-terapija bl-għarfien li r-riskju għal avvenimenti avversi jista' jkun oġġetiv ta' doża oġġetiv tal-induzzjoni, tista' tintuża d-doża li ġejja:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg f'Ġimgha 0 and 80 mg f'Ġimgha 2</li></ul> | 40 mg ġimgha iva u ġimgha le             |

\* Libmyris jiġi biss bħala siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija għal-lest ta' 80 mg. Għalhekk, mhux possibbli li jingħata Libmyris lil pazjenti li jeħtieġu inqas minn doża shiħa ta' 40 mg.

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

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

It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'individwu li ma jirrispondix sa Ġimgha 12.

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

### Kolite ulċerattiva pedjatrika

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

**Tabella 5. Doża ta' Adalimumab għal pazjenti pedjatriki b'kolite ulċerattiva**

| Piż tal-pazjent | Doża tal-induzzjoni                                                                                                                                                                                                                                                                         | Doża ta' manteniment li tibda f'Ġimgha 4*                                      |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| < 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg f'Ġimgha 0 (tingħata bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed) u</li><li>• 40 mg f'Ġimgha 2 (tingħata bħala injezzjoni waħda ta' 40 mg)</li></ul>                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg ġimgha iva u ġimgha le</li></ul> |
| ≥ 40 kg         | <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg f'Ġimgha 0 (tingħata bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) u</li><li>• 80 mg f'Ġimgha 2 (tingħata bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg ġimgha iva u ġimgha le</li></ul> |

\* Pazjenti pedjatriċi li jagħlu 18-il sena waqt li jkunu qed jiehdu Libmyris għandhom ikomplu bid-doża ta' manteniment preskritta lilhom.

It-tkomplija tat-terapija wara 8 ġimgħat għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjenti li ma jurux sinjali ta' rispons f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

#### Uveite pedjatrika

Id-doża rakomandata ta' Libmyris għal pazjenti pedjatriċi b'uveite minn età ta' sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 6). Libmyris jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

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

**Tabella 6. Doża ta' Adalimumab għal pazjenti pedjatriċi b'uveite**

| Piż tal-pazjent | Reġimen tad-dożagġ                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| < 30 kg         | -                                                      |
| ≥ 30 kg         | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le flimkien ma' methotrexate |

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

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

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Libmyris jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda. L-istruzzjonijiet sħaħ huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif.

Libmyris huwa disponibbli biss bħala siringa mimlija lesta ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija lesta ta' 80 mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tamministra Libmyris lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas minn doża sħiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħrajn ta' adalimumab li joffru din l-għażla.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Tuberkużi attiva jew infezzjonijiet oħra severi bħal sepsis, u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).
- Insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa (NYHA klassi III/IV) (ara sezzjoni 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

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

## Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat-TNF huma suxxettibli aktar għal infezzjonijiet serji. Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjonijiet. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż it-tuberkulożi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara t-trattament b'Libmyris. Minhabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tieħu sa erba' xhur, il-monitoraġġ għandu jtkompla wkoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandux jinbeda Libmyris sakemm jiġu kkontrollati 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 ta' trattament b'Libmyris għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda t-terapija (ara "Infezzjonijiet opportunistiċi oħra").

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt it-trattament b'Libmyris għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha ssirilhom evalwazzjoni dijanjostika shiħa. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, l-għoti ta' Libmyris għandu jitwaqqaf u għandha tingħata terapija adattata antimikrobika jew antifungali sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' adalimumab f'pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfeġġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippredisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi konkometanti.

### *Infezzjonijiet serji*

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis, ikkawżati minn batterji, mikobatterji, infezzjonijiet fungali invażivi, parassitiċi, virali jew infezzjonijiet opportunistiċi oħra bħal listeriosis, legionellosis u pneumocystis ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievu adalimumab.

Infezzjonijiet serji oħra li dehru fi provi kliniċi jinkludu pulmonite, infjammazzjoni fil-kliwi (pyelonephritis), artrite settika u setticemija. Kienu rrappurtati wkoll dħul fl-isptar jew eżiti fatali assoċjati ma' infezzjonijiet.

### *Tuberkulożi*

Tuberkulożi, inkluż riattivazzjoni u bidu ġdid ta' tuberkulożi, ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievu adalimumab. Ir-rapporti inkludew każijiet ta' tuberkulożi li nstabu fil-pulmun u tuberkulożi li nstabu barra mill-pulmun (jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa).

Qabel tinbeda t-terapija b'Libmyris, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkulożi kemm attiva kif ukoll mhux attiva ("latenti"). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi valutazzjoni medika fid-dettall tal-istorja tal-pazjent ta' tuberkulożi jew esponiment preċedenti possibbli għal persuni b'tuberkulożi attiva u terapija immunosoppressiva preċedenti u/jew attwali. Għandhom isiru testijiet adattati tal-iskrinjar (jiġifieri test tal-ġilda għat-tuberkolina u X-ray tas-sider) fil-pazjenti kollha (jistgħu japplikaw rakkomandazzjonijiet lokali). Huwa rakkomandat li t-twettiq u r-risultati ta' dawn it-testijiet jitniżżlu fuq il-Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent. Min jagħti l-mediċina huwa mfakkar fir-riskju ta' testijiet tal-ġilda għat-tuberkolina negattivi foloz, speċjalment f'pazjenti li huma morda serjament jew li għandhom immunità kompromessa.

Jekk ikun hemm dijanjożi ta' tuberkulożi attiva, it-terapija b'Libmyris m'għandhiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

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

Jekk ikun hemm suspett ta' tuberkulożi latenti, għandu jiġi kkonsultat tabib li jkun espert fit-trattament tat-tuberkulożi.

Jekk ikun hemm dijanjozi ta' tuberkulozi latenti, għandu jinbeda trattament adattat bi trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulozi qabel il-bidu ta' Libmyris, u f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulozi għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel il-bidu ta' Libmyris f'pazjenti b'fatturi ta' riskji diversi jew sinifikanti għat-tuberkulozi minkejja test negattiv għat-tuberkulozi u f'pazjenti li għandhom storja fil-passat ta' tuberkulozi latenti jew attiva li fihom ma jistax jiġi kkonfermat kors ta' trattament adegwat.

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

Il-pazjenti għandhom ikunu jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu parir mediku jekk isehhu sinjali/sintomi li jindikaw infezzjoni tat-tuberkulozi (eż, sogħla persisistenti, telf ta' partijiet tal-gisem li jsiru dgħajfa/tnaqqis fil-piż, deni ta' grad baxx, telqa) waqt jew wara t-terapija b'Libmyris.

#### *Infezzjonijiet opportunistiċi oħra*

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

F'pazjenti li jiżviluppaw is-sinjali u sintomi bħal deni, telqa, telf tal-piż, ixoqq l-għaraq għalihom, sogħla, dispnea u/jew infiltrati fil-pulmun jew mard sistemiku serju ieħor flimkien ma' jew mingħajr xokk, għandha tiġi suspettata infezzjoni fungali invażiva u l-għoti ta' Libmyris għandu jitwaqqaf minnufih. F'dawn il-pazjenti, id-dijanjozi u l-għoti ta' terapija antifungali empirika, 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 antagonist tat-TNF, inkluż adalimumab, u li jgħorru dan il-virus b'mod kroniku (jiġifieri pożittivi għall-antigen tas-superfície). Xi każijiet kellhom riżultat fatali. Qabel ma jinbeda t-trattament b'Libmyris, il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni b'HBV. F'pazjenti li jkollhom test pożittiv għal infezzjoni ta' epatite B, huwa rakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma' tabib espert fit-trattament ta' epatite B.

Persuni li jgħorru l-HBV u li jkollhom bżonn it-trattament b'Libmyris għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni b'HBV attiva matul it-terapija u għal diversi xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hemm data adegwata disponibbli minn trattament ta' pazjenti li jgħorru l-HBV permezz ta' terapija antivirali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata r-riattivazzjoni tal-HBV. F'pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV, Libmyris għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija antivirali effettiva bi trattament ta' sostenn adattata.

#### Effetti newroloġiċi

Antagonisti tat-TNF inkluż adalimumab ġew assoċjati f'okkażjonijiet rari, ma' bidu għdid jew aggravar ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' marda tat-tnaqqis tal-majelin tas-sistema nervuża ċentrali inkluż sklerozi multipla u newrite ottika, u marda tat-tnaqqis tal-majelin periferali, inkluż sindrome ta' Guillain-Barré. Min jagħti l-medicina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Libmyris fuq pazjenti b'disturbi tan-nuqqas tal-majelin tas-sistema nervuża ċentrali jew periferali b'bidu preeżistenti jew reċenti; jekk jiżviluppa xi wiehed minn dawn id-disturbi għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Libmyris. Hemm assoċjazzjoni magħrufa bejn uveite intermedja u disturbi ta' demijelinazzjoni ċentrali. Għandha ssir evalwazzjoni newroloġika f'pazjenti b'uveite intermedja mhux infettiva qabel il-bidu tat-terapija b'Libmyris u regolarment matul it-trattament biex tivvaluta disturbi ta' nuqqas ta' majelin ċentrali preeżistenti jew li qed jiżviluppaw.

## Reazzjonijiet allergiċi

Matul il-provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma' adalimumab kienu rari. Reazzjonijiet allergiċi li mhumex serji assoċjati ma' adalimumab ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Waslu rapporti ta' reazzjonijiet allergiċi serji li jinkludu l-anafilassi wara l-ghoti ta' adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja oħra, l-ghoti ta' Libmyris għandu jitwaqqaf immedjatament u għandha tinbeda terapija adattata.

## Immunosoppressjoni

Fi studju ta' 64 pazjent b'artrite reumatika li kienu ttrattati b'adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensitività eċċessiva tat-tip imdewma, tnaqqis tal-livelli ta' immunoglobuli, jew tibdil fin-numri ta' ċelluli effettwaturi T-, B-, NK-, monoċiti / makrofagi, u newtrofili.

## Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Fil-porzjonijiet kkontrollati tal-provi kliniċi ta' antagonisti tat-TNF, ġew osservati aktar każijiet ta' tumuri malinni, inkluż linfoma, fost pazjenti li rċiew anagonist tat-TNF, meta pparagunati ma' pazjenti kkontrollati. Madanakollu, l-okkorrenza kienet rari. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrappurtati każijiet ta' lewkimja f'pazjenti ttrattati b'antagonist tat-TNF. Hemm sfond ta' riskju miżjud ta' linfoma u lewkimja f'pazjenti b'artrite reumatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv hafna, li jikkomplica l-istima tar-riskju. Mill-gharfien attwali, ma jistax jiġi eskluż riskju possibbli għall-iżvilupp ta' linfomi, lewkimja u tumuri malinni oħra f'pazjenti ttrattati b'antagonist tat-TNF.

Ġew irrappurtati tumuri malinni, xi whud fatali, fit-tfal, fl-adolesxenti, u f'adulti żgħar (sa 22 sena) ittrattati b'antagonisti tat-TNF (bidu tat-terapija f'età ta'  $\leq 18$  il-sena), li jinkludu adalimumab wara li tqiegħed fuq is-suq. Bejn wiehded u ieħor nofs il-każijiet kienu linfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jirrappreżentaw varjetà ta' tumuri malinni differenti u kienu jinkludu tumuri malinni rari li normalment jiġu assoċjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax jiġi eskluż riskju għall-iżvilupp ta' tumuri malinni fit-tfal u fl-adolesxenti ttrattati b'antagonisti tat-TNF.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' linfoma taċ-ċellula T epatosplenika f'pazjenti trattati b'adalimumab. Din it-tip rari ta' linfoma taċ-ċellula T hi marda bi progress aggressiv hafna u ġeneralment tkun fatali. Xi whud min dawn il-linfomi taċ-ċellula T epatosplenici b'adalimumab sehhew f'pazjenti adulti żgħar fuq trattament konkomitanti b'azathioprine jew 6-mercaptopurine użati għal mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali bil-kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u Libmyris għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa linfoma taċ-ċellula T epatosplenika f'pazjenti ttrattati b'Libmyris (ara sezzjoni 4.8).

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew li fihom jitkompla t-trattament b'adalimumab wara l-iżvilupp ta' tumur malinn. Għalhekk, wiehded għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra t-trattament b'Libmyris ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti kollha, u b'mod speċjali l-pazjenti li jkollhom storja medika ta' terapija immunosoppressanti estensiva jew pazjenti bil-psorjasi li jkollhom storja ta' trattament PUVA għandhom jiġu eżaminati qabel u waqt it-trattament b'Libmyris għall-preżenza ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrappurtati f'pazjenti ttrattati bl-antagonisti tat-TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' antagonist ieħor tat-TNF, infliximab, f'pazjenti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-ghonq, f'pazjenti ttrattati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kkontrollati. Il-pazjenti kollha kellihom storja medika ta' tipjip qawwi. Għalhekk, wiehded għandu joqgħod aktar attent meta jintuża kwalukwe antagonist tat-TNF f'pazjenti b'COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju miżjud ta' tumur malinn minhabba li jpejpu hafna.

Bid-data kurrenti, mhuie magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jinfluwenzax ir-riskju li tiżviluppa displasja jew kanċer tal-kolon. Il-pazjenti kollha b'kolite ulċerattiva u li għandhom riskju miżjud li jkollhom displasja jew karċinoma tal-kolon (pereżempju, pazjenti li kellhom kolite ulċerattiva għal tul ta' żmien, jew kolangite bi sklerożi primarja), jew dawk bi storja preċedenti ta' displasja jew karċinoma tal-kolon, għandhom jiġu skrinjati għal displasja f'intervalli regolari qabel it-terapija u matul iż-żmien tal-marda tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsiji skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali.

### Reazzjonijiet ematoloġiċi

Ġew irrappurtati rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika b'antagonisti tat-TNF. Ġew irrappurtati effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż. tromboċitopenja, lewkopenja) b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw diskrażji tad-demmm (eż. deni persistenti, tbengil, ħruġ ta' demm, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Libmyris. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'Libmyris f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom anormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

### Tilqim

Fi studju f'226 individwu adult b'artrite reumatika u li kienu ttrattati b'adalimumab jew bil-placebo, ġew osservati risponsi simili tal-antikorpi għall-vaċċin standard 23-valenti pnemokokkali u t-tilqma tal-virus trivalenti tal-influwenza. M'hemm l-ebda data disponibbli dwar it-trażmissjoni sekondarja tal-infezzjoni permezz ta' vaċċini ħajjin f'pazjenti li rċiew adalimumab.

Hu rrakomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jieħdu l-immunizzazzjonijiet kollha skont il-linji gwida attwali tal-immunizzazzjoni qabel il-bidu tat-terapija b'Libmyris.

Pazjenti li jkunu qegħdin fuq Libmyris jistgħu jirċievu tilqim f'daqqa, minbarra vaċċini ħajjin. L-ghoti ta' vaċċini ħajjin (eż. vaċċin tal-BCG) fit-trabi espsti 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 tat-TNF ieħor, ġie osservat li l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva marret għall-agħar, u li minhabba l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva żdiedu l-imwiet. Każijiet ta' fejn l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva marret għall-agħar ġew irrappurtati ukoll f'pazjenti li rċiew adalimumab. Libmyris għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ħafifa (NYHA klassi I/II). Libmyris huwa kontraindikant f'insuffiċjenza tal-qalb li hi minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). It-trattament b'Libmyris għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravaw ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

### Proċessi awtoimmuni

It-trattament b'Libmyris jista' jirriżulta fil-formazzjoni ta' antikorpi awtoimmuni. L-impatt tat-trattament b'adalimumab fit-tul fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmuni mhuw magħruf. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw sindrome li jixbah lil-lupus wara li t-trattament b'Libmyris, u jkun pożittiv għall-antikorpi kontra DNA li hi double stranded, m'għandux jingħata aktar trattament b'Libmyris (ara sezzjoni 4.8).

### L-ghoti fl-istess hin ta' DMARDS bijoloġiċi jew ta' antagonisti tat-TNF

Fi studji kliniċi fejn intużaw flimkien anakinra u antagonist ieħor tat-TNF, etanercept, ġew osservati infezzjonijiet serji, u ma kienx hemm żieda ta' xi benefiċċju kliniku meta pparagunat ma' etanercept wahdu. Minhabba n-natura tal-effetti avversi li ġew osservati bit-terapija kombinata ta' etanercept u anakinra, jistgħu jirriżultaw ukoll tossicitajiet simili mill-kombinazzjoni ta' anakinra u antagonisti tat-

TNF ohra. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' adalimumab u anakinra mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' adalimumab ma' DMARDS bijoloġiċi ohra (e.ż. anakinra u abatacept) jew antagonisti tat-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

Hemm esperjenza tas-sigurtà limitata ta' proċeduri kirurġiċi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab. Jekk tkun ippjanata proċedura kirurġika, il-half life twila ta' adalimumab għandha tiġi kkunsidrata. Pazjent li jkollu bżonn kirurġija waqt li jkun fuq Libmyris, għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu l-azzjonijiet adattati. Hemm esperjenza tas-sigurtà limitata f'pazjenti li ssirilhom artroplastija waqt li jirċievu adalimumab.

#### Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

Il-fatt li ma jkunx hemm rispons għat-trattament għall-marda ta' Crohn jista' jindika l-preżenza ta' kostrizzjoni fibrotika fissa li tista' tehtieg trattament kirurġiku. Id-data disponibbli tissuggerixxi li adalimumab ma jaggravax jew jikkawża kostrizzjonijiet.

#### Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji fost individwi ttrattati b'adalimumab ta' età ta' aktar minn 65 sena (3.7%), kienet akbar għolja minn dawk taht l-età ta' 65 sena (1.5%). Xi whud minn dawn kellhom riżultat fatali. Għandha tingħata attenzjoni partikolari rigward ir-riskju ta' infezzjonijiet meta jiġu ttrattati l-anzjani.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ara "Tilqim" hawn fuq.

#### Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 0.4ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti bl-artrite reumatika, b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh u bl-artrite psorjatika li kienu qed jieħdu adalimumab bħala monoterapija, kif ukoll f'dawk li kienu qed jieħdu methotrexate konkomitanti. Il-formazzjoni ta' antikorpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat mal-użu ta' monoterapija. L-għoti ta' adalimumab mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta' antikorpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

Il-kombinazzjoni ta' adalimumab u anakinra mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4 "L-għoti fl-istess hin ta' DMARDS bijoloġiċi jew ta' antagonisti tat-TNF").

Il-kombinazzjoni ta' adalimumab u abatacept mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4 "L-għoti fl-istess hin ta' DMARDS bijoloġiċi jew ta' antagonisti tat-TNF").

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

### Tqala

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

F'reġistru ta' koorti prospettiv, ġew irreklutati 257 mara b'artrite reumatika (RA) jew bil-marda ta' Crohn (CD) ittrattati b'adalimumab mill-inqas matul l-ewwel trimestru u 120 mara b'RA jew CD mhux ittrattati b'adalimumab. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-prevalenza mat-twelid ta' difetti magġuri mat-twelid. Ir-rata ta' tqaliet li jintemmu b'mill-inqas tarbija tat-twelid ħajja waħda b'difett magġuri mat-twelid kienet 6/69 (8.7%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b'RA u 5/74 (6.8%) fin-nisa mhux ittrattati b'RA (OR mhux aġġustata 1.31, 95% CI 0.38-4.52) u 16/152 (10.5%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b'CD u 3/32 (9.4%) fin-nisa mhux ittrattati b'CD (OR mhux 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 ttrattati b'adalimumab u nisa mhux ittrattati b'adalimumab għall-punti tat-tmiem sekondarji aborti spontanji, difetti minuri mat-twelid, twelid qabel iż-żmien, daqs mat-twelid u infezzjonijiet serji jew opportunistiċi u ebda mewt mat-twelid jew tumor malinn ma ġie rrapportat. L-interpretazzjoni tad-data jista' jkollha impatt minhabba limitazzjonijiet metodoloġiċi tal-istudju, inkluż daqs tal-kampjun żgħir u disinn mhux randomizzat.

Fi studju dwar it-tossicità fl-iżvilupp li sar fuq ix-xadini, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossicità fl-omm, fl-embrijun jew ta' teratoġenicità. Data preklinika dwar it-tossicità ta' adalimumab wara t-twelid mhix disponibbli (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba l-inibizzjoni tiegħu ta' TNF $\alpha$ , adalimumab mogħti waqt it-tqala jista' jaffettwa r-rispons immuni normali fit-tarbija tat-twelid. Matul it-tqala, adalimumab għandu jintuża biss jekk dan ikun meħtieġ b'mod ċar.

Adalimumab jista' jaqşam il-plaċenta għal ġos-seru ta' trabi mwielda minn nisa li kienu trattati b'adalimumab waqt it-tqala. Għalhekk, dawn it-trabi jista' jkollom riskju miżjud ta' infezzjoni. L-ghoti ta' vaċċini ħajjin (eż. vaċċin 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.

### Treddigh

Informazzjoni limitata mil-letteratura ppubblikata tindika li adalimumab jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet baxxi ħafna bil-preżenza ta' adalimumab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet ta' 0.1% sa 1% tal-livell tas-seru tal-omm. Meta jingħata mil-ħalq, il-proteini tal-immunoglobulina G jgħaddu minn proteoliżi intestinali u għandhom bijodisponibilità baxxa. Mhu antiċipat ebda effett fuq trabi tat-twelid/trabi. Konsegwentament, Libmyris jista' jintuża waqt it-treddigh.

### Fertilità

Data preklinika dwar l-effetti ta' adalimumab fuq il-fertilità mhix disponibbli.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Libmyris jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm vertigo u indeboliment fil-vista wara l-ghoti ta' Libmyris (ara sezzjoni 4.8).

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Libmyris ġie studjat f'9,506 pazjenti fi provi pivotali kkontrollati u open-label li damu sa 60 xahar jew aktar. Dawn il-provi inkludew pazjenti bl-artrite rewmatika b'mard għal żmien qasir u fit-tul, artrite idjopatika taż-żgħażaġh (artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh u artrite relatata mal-entesite) kif ukoll spondiloartrite assjali (AS u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS), artrite psorjatika, marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva, psorjasi, HS u uveitis. L-istudji kkontrollati pivotali involvew 6,089 pazjent li rċievew adalimumab u 3,801 pazjent li rċievew il-placebo jew komparatur attiv matul il-perjodu kkontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu t-trattament minħabba avvenimenti avversi waqt il-porzjon double-blind u kkontrollat tal-istudji pivotali kien 5.9% għal pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab u 5.4% għal pazjenti ttrattati bil-kontroll.

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nażofaringite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju u sinużite), reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (eritema, ħakk, emorragija, uġiġh jew nefha), uġiġh ta' ras u uġiġh muskoluskeletroiku.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji għal adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jaffettwaw is-sistema immuni u l-użu tagħhom jista' jaffettwa d-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kanċer. Infezzjonijiet fatali u ta' periklu għall-ħajja, (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), riattivazzjoni tal-HBV u diversi tumuri malinni (li jinkludu lewkimja, linfoma u HSTCL) ġew irrappurtati ukoll bl-użu ta' adalimumab.

Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet serji ematoloġiċi, newroloġiċi u awtoimmuni. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenja, anemija aplastika, avvenimenti li jaffettwaw il-majelin b'mod ċentrali u periferali u rapporti ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma' lupus u s-sindrome ta' Stevens-Johnson.

##### Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, l-avvenimenti avversi f'pazjenti pedjatriċi kellhom frekwenza u tip simili għal dawk li dehru f'pazjenti adulti.

##### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li jmiss ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza li ġejja minn provi kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, u hija murija skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza f'Tabella 7 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 magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull raggruppament ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serju l-ewwel sal-inqas serju. Ġiet inkluża l-oġġla frekwenza li dehret fost id-diversi indikazzjonijiet. Fil-każijiet fejn hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8, tidher asterisk (\*) fil-kolonna tal-SOC.

**Tabella 7: Effetti mhux mixtieqa**

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                                           | Frekwenza    | Reazzjoni Avversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*                                         | Komuni ħafna | Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju (li jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' isfel u fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, pulmonite, sinużite, fariniġite, nażofaringite u herpes virali b'pulmonite).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                             | Komuni       | Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, kandidjażi u influwenza),<br>Infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite virali),<br>Infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu paronikja (infjammazzjoni fit-tessuti tal-ġilda madwar id-difer), ċellulite, impetigini, faxxite nekrotizzanti u herpes zoster (hruq ta' Sant' Antnin)),<br>Infezzjonijiet fil-widnejn;<br>Infezzjonijiet orali (li jinkludu herpes simplex, herpes orali u infezzjonijiet tas-snien),<br>Infezzjonijiet fl-apparat riproduttiv (li jinkludu infezzjoni mikotika vulvovaginali),<br>Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (li jinkludu infezzjoni fil-kliwi u fis-sistema urinarja tan-naħa ta' fuq),<br>Infezzjonijiet fungali,<br>Infezzjonijiet fil-ġogi |
|                                                                             | Mhux komuni  | Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali),<br>Infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkułożi (li jinkludu <i>coccidioidomycosis</i> , <i>histoplasmosis</i> u infezzjoni tal-mycobacterium ta' kumpless avju ( <i>mycobacterium avium complex</i> )),<br>Infezzjonijiet tal-batterji,<br>Infezzjonijiet fl-ġhajnejn,<br>Divertikulite <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) | Komuni       | Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma taċ-ċellula bażali ( <i>basal</i> ) u karċinoma taċ-ċellula skwamuża ( <i>squamous</i> )),<br>Neoplażma beninna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                             | Mhux komuni  | Limfoma**,<br>Neoplażma fl-organi solidi (li tinkludi kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde),<br>Melanoma**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                             | Rari         | Lewkimja <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                             | Mhux magħruf | Limfoma taċ-ċellula T epatosplenika <sup>1)</sup> ,<br>Karċinoma taċ-ċellula Merkel (karċinoma newroendokrinarja tal-ġilda <sup>1)</sup> , sarkoma ta' Kaposi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*                                 | Komuni ħafna | Lewkopenja (li tinkludi newtrogenja u agranuloċitozi),<br>Anemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                             | Komuni       | Lewkoċitoż,<br>Tromboċitopenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi              | Frekwenza    | Reazzjoni Avversa                                                                                                         |
|------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | Mhux komuni  | Purpura tromboċitopenika idjopatika                                                                                       |
|                                                | Rari         | Panċitopenja                                                                                                              |
| Disturbi fis-sistema immuni*                   | Komuni       | Sensittività eċċessiva, Allergiji (li jinkludu l-allergija assoċjata mal-istaġuni)                                        |
|                                                | Mhux komuni  | Sarkojdozi <sup>1)</sup> , Vaskulite                                                                                      |
|                                                | Rari         | Anafilassi <sup>1)</sup>                                                                                                  |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni       | Komuni ħafna | Żieda fil-lipidi                                                                                                          |
|                                                | Komuni       | Ipokalmija, Żieda fl-aċidu uriku, Sodium fid-demm anormali, Ipokalcemija, Iperglicemija, Ipofofatemija, Deidratazzjoni    |
| Disturbi psikjatriċi                           | Komuni       | Tibdil fil-burdata (li jinkludi dipressjoni), Ansjetà, Insomnja                                                           |
| Disturbi fis-sistema nervuża*                  | Komuni ħafna | Uġiġħ ta' ras                                                                                                             |
|                                                | Komuni       | Parestezija (li tinkludi ipoesteżija), Emigranja, Tagħfis fuq l-għerq tan-nerv                                            |
|                                                | Mhux komuni  | Aċċident ċerebrovaskulari <sup>1)</sup> , Rogħda, Newropatija                                                             |
|                                                | Rari         | Sklerożi multipla, Disturbi li jaffettwaw il-majelin (eż. newrite fl-għajnejn, sindrome ta' Guillain-Barré) <sup>1)</sup> |
| Disturbi fl-għajnejn                           | Komuni       | Indeboliment tal-vista, Konguntivite, Blefarite, Nefha fl-għajnejn                                                        |
|                                                | Mhux komuni  | Diplopja (Viżjoni doppja)                                                                                                 |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Komuni       | Vertiġni (vertigo)                                                                                                        |
|                                                | Mhux komuni  | Telf tas-smiġħ, Tinnitu                                                                                                   |
| Disturbi fil-qalb*                             | Komuni       | Takikardija                                                                                                               |
|                                                | Mhux komuni  | Infart mijokardiku <sup>1)</sup> , Arritmija, Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva                                           |
|                                                | Rari         | Attakk tal-qalb                                                                                                           |
| Disturbi vaskulari                             | Komuni       | Ipertensjoni, Fwawar, Ematoma                                                                                             |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                  | Frekwenza    | Reazzjoni Avversa                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Mhux komuni  | Anewriżma tal-aorta,<br>Okklużjoni arterjali vaskulari,<br>Tromboflebite                                                                                                                                                                                            |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali*      | Komuni       | Ażma,<br><i>Dispnea</i> ,<br>Soghla                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | Mhux komuni  | Emboliżmu fil-pulmun <sup>1)</sup> ,<br>Mard interstizjali tal-pulmun,<br>Mard pulmonari ostruttiv kroniku,<br>Pulmonite,<br>Effużjoni plewrali <sup>1)</sup>                                                                                                       |
|                                                    | Rari         | Fibrozi tal-pulmun <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                    |
| Disturbi gastro-intestinali                        | Komuni hafna | Uġiġh addominali,<br>Nawsja u rimettar                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                    | Komuni       | Emorraġija gastrointestinali,<br>Dispepsja,<br>Mard ta' rifluss gastroesofagali<br>Sindrome ta' sikka                                                                                                                                                               |
|                                                    | Mhux komuni  | Pankreatite,<br>Disfaġja,<br>Edema fil-wieċ                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                    | Rari         | Perforazzjoni tal-intestini <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara*                  | Komuni hafna | Żieda fl-eżimi tal-fwied                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                    | Mhux komuni  | Koleċistite u kolelitjażi,<br>Steatożi tal-fwied,<br>Żieda fil-bilirubina                                                                                                                                                                                           |
|                                                    | Rari         | Epatite,<br>Riattivazzjoni tal-epatite B <sup>1)</sup> ,<br>Epatite awtoimmuni <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                        |
|                                                    | Mhux magħruf | Insuffiċjenza tal-fwied <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | Komuni hafna | Raxx (li jinkludi raxx esfoljattiv)                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                    | Komuni       | Aggravar jew bidu ġdid ta' psorjasi (li jinkludu psorjasi tat tip pustulari palmoplantari) <sup>1)</sup> ,<br>Urtikarja,<br>Tbengiġ (li jinkludi l-purpura),<br>Dermatite (li tinkludi l-ekżema),<br>Onikoklażi,<br>Iperidrożi,<br>Alopeċja <sup>1)</sup> ,<br>Hakk |
|                                                    | Mhux komuni  | Għaraq billejl,<br>Ċikatriċi (marki fuq il-ġilda)                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                    | Rari         | Eritema multiforme <sup>1)</sup> ,<br>Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>1)</sup> ,<br>Anġjoedema <sup>1)</sup> ,<br>Vaskulite tal-ġilda <sup>1)</sup> ,<br>Reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda <sup>1)</sup>                                                          |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                             | Frekwenza    | Reazzjoni Avversa                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                               | Mhux magħruf | Aggravar tas-sintomi tad-dermatomijozite <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                          |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi         | Komuni ħafna | Ugħigh muskolu-skelettriku                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                               | Komuni       | Spazmi fil-muskoli (li jinkludu zieda fil-livell tal-kreatina fosfokinażi fid-demm)                                                                                                                                                                             |
|                                                               | Mhux komuni  | Rabdomijolizi,<br>Lupus erythematosus sistemiku                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                               | Rari         | Sindrome bħal ta' lupus <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka                    | Komuni       | Indeboliment renali,<br>Ematurja                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                               | Mhux komuni  | Nokturja                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider                 | Mhux komuni  | Disfunzjoni erettili                                                                                                                                                                                                                                            |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata*       | Komuni ħafna | Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fis-sit tal-injezzjoni)                                                                                                                                                                                   |
|                                                               | Komuni       | Ugħigh fis-sider,<br>Edema,<br>Deni <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                               |
|                                                               | Mhux komuni  | Infjammazzjoni                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Investigazzjonijiet*                                          | Komuni       | Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demm u fil-ħruġ tad-demm (li jinkludu hin imtawwal ta' tromboplastina parzjali attivata),<br>Test pożittiv tal-awtoantikorpi (li jinkludi antikorp tad-DNA li huwa double stranded),<br>Zieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm |
|                                                               | Mhux magħruf | Zieda fil-piż <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                     |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura | 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

<sup>1)</sup> li jinkludu data minn rapporti spontanji

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

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveite

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

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

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

### *Infezzjonijiet*

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

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

Fi studji kkontrollati u open-label b'adalimumab fl-adulti u fit-tfal, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li għaw rament), li jinkludu rapporti ta' tuberkulożi (inklużi lokalitajiet miljari u ekstrapulmonari) u infezzjonijiet opportunistiċi invażivi (eż. histoplasmosis mifruxa jew barra l-pulmun, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, kandidjażi, aspergillożi u listeriosis). Ħafna mill-każijiet ta' tuberkulożi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta nbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettu l-aggravar tal-marda latenti.

### *Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi*

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

Matul il-porzjonijiet ikkontrollati ta' provi pivotali ta' adalimumab fl-adulti li damu mill-inqas 12-il ġimgħa f'pazjenti b'artrite reumatika attiva li hi minn moderata sa severa, AS, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorjasi, HS, marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva u uveite, ġew osservati tumuri malinni, minbarra linfoma u kanċer tal-ġilda mhux melanoma, b'rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 6.8 (4.4, 10.5) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost il-5,291 pazjent ittrattati b'adalimumab *kontra* rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost it-3,444 pazjent tal-kontroll (it-tul medjan tat-trattament kien 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti ttrattati bil-kontroll). Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' kanċers tal-ġilda li mhumieq melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 3.2 (1.3, 7.6) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti tal-kontroll. Minn dawn il-kanċers tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karcinomi biċ-ċelluli skwamużi b'rati (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti tal-kontroll. Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti tal-kontroll.

Meta jiġu kkombinati l-porzjonijiet ikkontrollati ta' dawn il-provi u studji ta' estensjoni open-label li għaddejjin u mitmuma b'tul medjan ta' madwar 3.3 snin inkluz 6,427 pazjent u aktar

minn 26,439 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata osservata ta' tumuri malinni, minbarra linfoma u kanċers tal-gilda mhux melanoma hija madwar 8.5 għal kull 1,000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċers tal-gilda li mhumiex melanoma hija ta' bejn wieħed u ieħor 9.6 għal kull 1,000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u ieħor 1.3 kull 1,000 sena ta' pazjent.

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

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

#### *Awtoantikorpi*

Il-pazjenti kellhom kampjuni tas-seru ttestjati għal awtoantikorpi f'punti ta' żmien multipli fi studji tal-artrite rewmatika I – V. F'dawn il-provi, 11.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 8.1% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll li kellhom titres tal-antikorpi antinukleari fil-linja bażi negattivi rrappurtaw titres pożittivi f'Ġimgha 24. Żewġ pazjenti minn 3,441 li kienu ttrattati b'adalimumab fl-istudji kollha tal-artrite rewmatika u tal-artrite psorjatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindrome li jixbah lil-lupus. Il-pazjenti marru għall-aħjar wara li twaqqfet it-terapija. L-ebda pazjent ma żviluppa nefrite tal-lupus jew sintomi tas-sistema nervuża ċentrali.

#### *Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara*

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bl-artrite rewmatika u artrite psorjatika fejn it-tul tal-perjodu ta' kontroll varja minn 4 sa 104 ġimghat, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  fi 3.7% ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.6% ta' pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bl-artrite idjopatika poliartrikulari taż-żgħażaġh li kellhom 4 sa 17-il sena u bl-artrite relatata mal-entesite li kellhom 6 sa 17-il sena, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  f'6.1% ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.3% ta' pazjenti ttrattati bil-kontroll. Hafna miż-żidiet fl-ALT sehhew bl-użu konkomitanti ma' methotrexate. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartrikulari taż-żgħażaġh li kellhom minn sentejn sa  $<4$  snin.

Fi provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn u b'kolite ulċerattiva b'perjodu ta' kontroll li jvarja minn 4 sa 52 ġimgha, żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  sehhew f'0.9% ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.9% ta' pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn pedjatrika li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ reġimens ta' dożaġġ ta' manteniment aġġustati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-induzzjoni aġġustata skont il-piż tal-ġisem sa 52 ġimgha ta' trattament, kien hemm żidiet fl-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-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka b'tul ta' perjodu ta' kontroll li jvarja minn 12 sa 24 ġimgha, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Ma sehhew ebda żieda fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (doži inizjali ta' 160 mg f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2, segwiti minn 40 mg kull ġimgha li jibdwu f'Ġimgha 4), f'pazjenti b'HS b'tul tal-perjodu ta' kontroll li jvarja minn 12 sa 16-il ġimgha, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (doži inizjali ta' 80 mg f' Ġimgha 0 segwita b' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le li tibda f' Ġimgha 1) f' pazjenti adulti b' uveite sa 80 ġimgha b' esponiment medjan ta' 166.5 jiem u 105.0 jiem f' pazjenti ttrattati b' adalimumab u pazjenti ttrattati bil-kontroll, rispettivament, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times$  l-ULN f' 2.4% tal-pazjenti ttrattati b' adalimumab u 2.4% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova kkontrollata ta' Fażi 3 ta' adalimumab f' pazjenti b' kolite ulċerattiva pedjatrika (N=93) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgha iva u ġimgha le (N=31) u doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull Ġimgha (N=32), wara dożaġġ ta' induzzjoni aġġustat skont il-piż tal-ġisem ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f' Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f' Ġimgha 2 (N=63), jew doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f' Ġimgha 0, placebo f' Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f' Ġimgha 2 (N=30), sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times$  ULN sehhew f' 1.1% (1/93) tal-pazjenti.

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

#### Trattament fl-istess hin b'azathioprine/6-mercaptopurine

Fi studji tal-marda ta' Crohn fl-adulti, deħru inċidenzi aktar għoljin ta' avvenimenti avversi malinni u serji relatati mall-infezzjoni bil-kombinazzjoni ta' adalimumab u azathioprine/6-mercaptopurine meta mqabbel ma' adalimumab waħdu.

#### 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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosuppressanti, Inibitturi ta' fattur ta' nekrozi tat-tumur alfa (TNF- $\alpha$ ), Kodiċi ATC: L04AB04

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

## Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Adalimumab jimmodula ukoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew irregolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jehlu li huma responsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċiti (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 b'IC<sub>50</sub> ta' 0.1-0.2 nM).

## Effetti farmakodinamiċi

Wara t-trattament b'adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-faži akuta tal-infjammazzjoni (proteina C reattiva (CRP) u r-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritroċiti (ESR)) u ċitokini fis-seru (IL-6), meta pparagunat mal-linja bażi f'pazjenti b'artrite rewmatika. Il-livelli fis-seru ta' metalloproteinases fil-matriċi (MMP-1 u MMP-3) li jipproduċu mmudellar mill-ġdid fit-tessuti responsabbli għall-qerda tal-qarquċa, naqsu wkoll wara li ngħata adalimumab. Il-pazjenti ttrattati b'adalimumab normalment esperjenzaw titjib fis-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartrikulari taż-żgħażaġh, bil-marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva u HS wara trattament b'adalimumab. F'pazjenti bil-marda ta' Crohn ġie osservat nuqqas fin-numru ta' ċelluli li jesprimu markaturi infjammatorji fil-kolon li jinkludi tnaqqis sinifikanti tal-espressjoni ta' TNF $\alpha$ . Studji endoskopiċi tal-mukuża tal-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti ttrattati b'adalimumab.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### *Artrite rewmatika*

Adalimumab ġie evalwat f'aktar minn 3,000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ġew ivvalutati f'ħames studji randomizzati, double-blind u kkontrollati tajjeb. Xi pazjenti kienu ttrattati sa tul ta' 120 xahar. L-uġiġh fis-sit tal-injezzjoni ta' adalimumab 40 mg/0.4 ml ġie vvalutat f'żewġ studji inkroċjati randomizzati, b'kontroll attiv, single-blind, ta' żewġ perjodi.

Studju RA I evalwa 271 pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena, li ma kinux irrispondew għal terapija b'mill-inqas mediċina waħda antirewmatika li timmodifika l-marda u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'dożi ta' 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk ma kinux jittolleraw methotrexate) kull ġimgħa u daww li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti ta' 10 sa 25 mg kull ġimgħa. Dożi ta' 20, 40 jew 80 mg ta' adalimumab jew placebo ingħataw ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju RA II evalwa 544 pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena u li ma kinux irrispondew għal terapija b'mill-inqas mediċina waħda antirewmatika li timmodifika l-marda. Dożi ta' 20 jew 40 mg ta' adalimumab ingħataw permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le mal-placebo f'ġimgħat alternati jew kull ġimgħa għal 26 ġimgħa; il-placebo ngħata kull ġimgħa għall-istess tul ta' żmien. Ma kinux permessi mediċini antirewmatici oħra li jimmodifikaw il-marda.

Studju RA III evalwa 619-il pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena, u li kellhom rispons mhux effettiv għal methotrexate f'dożi ta' 12.5 sa 25 mg jew li ma kinux tolleranti għal 10 mg ta' methotrexate kull ġimgħa. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Tal-ewwel grupp irċewew injezzjonijiet tal-placebo kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tieni grupp irċewew 20 mg ta' adalimumab kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tielet grupp irċewew 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le b'injezzjonijiet tal-placebo f'ġimgħat alternati. Wara li għaddew l-ewwel 52 ġimgħa, 457 pazjent ġew irreġistrati fil-faži ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg adalimumab/MTX ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

Studju RA IV primarjament ivvaluta s-sigurtà f'636 pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena. Il-pazjenti kienu permessi li jkunu jew qatt ma ħadu mediċina antirewmatika li timmodifika l-marda jew kienu permessi li jibqgħu fuq it-terapija rewmatoġika preeżistenti tagħhom diment li dik it-terapija kienet stabbli għal minimu ta' 28 jum. Dawn it-terapiji jinkludu leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti ġew randomizzati għal 40 mg ta' adalimumab jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

Studju RA V evalwa 799 pazjent adult b'artrite rewmatika bikrija attiva li hi moderata sa severa (tul tal-marda medju ta' inqas minn 9 xhur) li qatt ma rċiew methotrexate qabel. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le/terapija kombinata b'methotrexate, monoterapija ta' adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le u monoterapija ta' methotrexate fit-tnaqqis tas-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimghat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimghat, 497 pazjent irreġistraw fil-fażi ta' estensjoni open-label li fiha ngħata 40 mg ta' adalimumab ġimgha iva u ġimgha le sa 10 snin.

Studji RA VI u VII evalwaw 60 pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena. Il-pazjenti rreġistrati kienu jew utenti attwali ta' adalimumab 40 mg/0.8 ml u kklassifikaw l-uġiġh fis-sit tal-injezzjoni medju tagħhom bħala mill-inqas 3 cm (fuq VAS 0-10 cm) jew kienu individwi li qatt ma ħadu sustanza bijoloġika li kienu qed jibdew adalimumab 40 mg/0.8 ml. Il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu doża waħda ta' adalimumab 40 mg/0.8 ml jew adalimumab 40 mg/0.4 ml, segwita minn injezzjoni waħda tat-ttrattament oppost fid-doża li jmiss tagħhom.

Il-punt tat-tmiem primarju fi studji RA I, II u III u l-punt tat-tmiem sekondarju fi Studju RA IV kien il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons ACR 20 f'Ġimgha 24 jew 26. Il-punt tat-tmiem primarju fi Studju RA V kien il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons ACR 50 f'Ġimgha 52. L-istudji RA III u V kellhom punt tat-tmiem primarju addizzjonali wara 52 ġimgha ta' ritardazzjoni tal-progressjoni tal-marda (kif osservata mir-riżultati tal-X Rays). Studju RA III ukoll kellu punt tat-tmiem primarju ta' bidliet fil-kwalità tal-ħajja. Il-punt tat-tmiem primarju fi studji RA VI u VII kien l-uġiġh fis-sit tal-injezzjoni immedjatament wara l-injezzjoni kif imkejjel minn VAS 0-10 cm.

#### Rispons għall-ACR

Il-perċentwal ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab li jilhq risponsi ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA I, II u III. Ir-riżultati għad-doża 40 mg ġimgha iva u ġimgha le huma migbura fil-qosor f'Tabella 8.

**Tabella 8: Rispons ACR fi provi kkontrollati bil-placebo (perċentwal tal-pazjenti)**

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

<sup>a</sup> Studju RA I wara 24 ġimgha, studju RA II wara 26 ġimgha, u studju RA III wara 24 u 52 ġimgha

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab mogħti ġimgħa iva u ġimgħa le

<sup>c</sup> MTX = methotrexate

**\*\*p<0.01, adalimumab kontra placebo**

Fl-istudju RA minn I-IV, il-komponenti individwali kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' gogi sensittivi u minfuħa, il-valutazzjoni tal-attività tal-mard u tal-uġiħ mit-tabib u mill-pazjent, il-punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u l-valuri tas-CRP (mg/dl) marru għall-aħjar fir-24 jew fis-26 ġimgħa meta pparagunati mal-placebo. Fi studju RA III, dan it-titjib inżamm matul 52 ġimgħa shaħ.

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

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

Fi studju RA minn I-IV, pazjenti ttrattati b'adalimumab kisbu risponsi ACR 20 u 50 statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-placebo sa minn ġimgħa sa ġimgħa 104 (ara Tabella 9).

Fi studju RA V li sar fuq pazjenti b'artrite rewmatika li għada fil-bidu tagħha u li qatt ma ngħataw methotrexate, it-terapija kombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikament akbar f'Ġimgħa 52, milli meta ngħatat monoterapija ta' methotrexate u monoterapija ta' adalimumab, u r-risponsi nżammu f'Ġimgħa 104 (ara Tabella 9).

**Tabella 9: Rispons ACR fl-istudju RA V (perċentwal tal-pazjenti)**

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

<sup>a</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' methotrexate u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' adalimumab u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

<sup>c</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' adalimumab u monoterapija ta' methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

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

F'Ġimgha 52, 42.9% tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate laħqu remissjoni klinika (DAS28 (CRP) < 2.6) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċewew monoterapija ta' methotrexate u 23.4% li rċewew monoterapija ta' adalimumab. It-terapija kombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ( $p < 0.001$ ) u monoterapija ta' adalimumab ( $p < 0.001$ ) fil-ksib ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew iddijanostikati riċentament b'artrite reumatika li hi minn moderata sa severa. Ir-rispons għaż-żewġ fergħat ta' monoterapija kien simili ( $p = 0.447$ ). Minn 342 individwu li oriġinarjament ġew randomizzati għal monoterapija ta' adalimumab jew terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label, 171 individwu temmew 10 snin ta' trattament b'adalimumab. Fost dawn, 109 individwi (63.7%) kienu rrappurtati li kienu f'remissjoni għal 10 snin.

#### Rispons radjografiku

Fi Studju RA III, fejn pazjenti ttrattati b'adalimumab kienu ilhom ibatu mill-artrite reumatika għal medja ta' madwar 11-il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet ivvalutata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali Sharp (TSS) modifikat u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tal-erożjoni u l-punteġġ tat-tidjiq fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12-il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li rċewew methotrexate waħdu (ara Tabella 10).

Fl-estensjoni open-label tal-Istudju RA III, it-tnaqqis fir-rata ta' progress ta' ħsara strutturali nżamm għal 8 u 10 snin f'subsett ta' pazjenti. Wara 8 snin, 81 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 48 pazjent ma urew l-ebda progressjoni ta' ħsara strutturali definita minn bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas. Wara 10 snin, 79 minn 207 pazjenti li oriġinarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 40 pazjent ma urew l-ebda progressjoni ta' ħsara strutturali definita minn bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas.

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

|                          | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Adalimumab/MTX<br>40 mg ġimgha iva u<br>ġimgha le | Placebo/MTX-<br>Adalimumab/MTX<br>(95% Intervall ta'<br>Kunfidenza <sup>b</sup> ) | valur p              |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Punteġġ Totali Sharp     | 2.7                          | 0.1                                               | 2.6 (1.4, 3.8)                                                                    | < 0.001 <sup>c</sup> |
| Punteġġ tal-erożjoni     | 1.6                          | 0.0                                               | 1.6 (0.9, 2.2)                                                                    | < 0.001              |
| Punteġġ JSN <sup>d</sup> | 1.0                          | 0.1                                               | 0.9 (0.3, 1.4)                                                                    | 0.002                |

<sup>a</sup> methotrexate

<sup>b</sup> 95% intervall ta' kunfidenza għad-differenzi bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab

<sup>c</sup> Ibbażat fuq analizi tal-klassifikazzjoni

<sup>d</sup> Tidjiq fl-ispazju fil-Ġogi

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

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

|                      | MTX<br>n=257<br>(95% intervall ta'<br>kunfidenza) | Adalimumab<br>n=274<br>(95% intervall ta'<br>kunfidenza) | Adalimumab/MTX<br>n=268<br>(95% intervall ta'<br>kunfidenza) | valur p <sup>a</sup> | valur p <sup>b</sup> | valur p <sup>c</sup> |
|----------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Punteġġ Totali Sharp | 5.7 (4.2-7.3)                                     | 3.0 (1.7-4.3)                                            | 1.3 (0.5-2.1)                                                | < 0.001              | 0.0020               | < 0.001              |
| Punteġġ tal-erożjoni | 3.7 (2.7-4.7)                                     | 1.7 (1.0-2.4)                                            | 0.8 (0.4-1.2)                                                | < 0.001              | 0.0082               | < 0.001              |

|             |               |               |             |         |        |       |
|-------------|---------------|---------------|-------------|---------|--------|-------|
| Punteġġ JSN | 2.0 (1.2-2.8) | 1.3 (0.5-2.1) | 0.5 (0-1.0) | < 0.001 | 0.0037 | 0.151 |
|-------------|---------------|---------------|-------------|---------|--------|-------|

<sup>a</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' methotrexate u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' adalimumab u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

<sup>c</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' adalimumab u monoterapija ta' methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

Wara trattament ta' 52 ġimġha u ta' 104 ġimġhat, il-perċentwal ta' pazjenti mingħajr progressjoni (bidla mil-linja bażi fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat  $\leq 0.5$ ) kien sinifikament ogħla bit-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' monoterapija ta' methotrexate (37.4% u 33.5% rispettivament,  $p < 0.001$ ) u monoterapija ta' adalimumab (50.7%,  $p < 0.002$  u 44.5%,  $p < 0.001$  rispettivament).

Fl-estensjoni *open-label* ta' studju RA V, il-bidla medja mil-linja bażi f' Sena 10 fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat kienet 10.8, 9.2 u 3.9 fil-pazjenti li oriġinarjament ġew randomizzati għal monoterapija ta' methotrexate, monoterapija ta' adalimumab u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate, rispettivament. Il-proporzjonijiet li jikkorrispondu ta' pazjenti bl-ebda progressjoni radjografika kienu 31.3%, 23.7% u 36.7% rispettivament.

#### Kwalità tal-ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u l-funzjoni fiżika ġew ivvalutati permezz tal-indiċi ta' diżabiltà tal-Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa (HAQ) fl-erba' provi oriġinali, adegwati u kkontrollati tajjeb, li kien punt tat-tmiem primarju speċifikat minn qabel f' Ġimġha 52 fi studju RA III. Id-dożi/skedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji kollha, urew titjib aktar statistikament sinifikanti fl-indiċi ta' diżabiltà tal-HAQ mil-linja bażi sa Xahar 6 meta mqabbel mal-plaċebo u fi studju RA III deher l-istess f' Ġimġha 52. Riżultati mill-Istħarriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF 36) għad-dożi/l-iskedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji kollha jappoġġaw dawn is-sejbiet, b'punteġġi tas-sommarju tal-komponent fiżiku (PCS) li huma statistikament sinifikanti, kif ukoll punteġġi tad-dominju tal-uġiġh u l-vitalità statistikament sinifikanti għad-doża ta' 40 mg ġimġha iva u ġimġha le. Deher tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għeja, kif inhi mkejla mill-punteġġi tal-valutazzjoni funzjonali tat-terapija tal-mard kroniku (FACIT) fit-tliet studji kollha li fihom saret il-valutazzjoni (Studji RA I, III u IV).

Fi studju RA III, ħafna mill-individwi li kisbu titjib fil-funzjoni fiżika u li komplew it-trattament żammew it-titjib sa Ġimġha 520 (120 xahar) ta' trattament *open-label*. It-titjib fil-kwalità tal-ħajja ġie mkejjejjel sa Ġimġha 156 (36 xahar) u t-titjib nżamm matul dak iż-żmien.

Fi studju RA V, it-titjib fl-indiċi ta' diżabiltà HAQ u fil-komponent fiżiku tal-SF 36 wera titjib akbar ( $p < 0.001$ ) għat-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate kontra monoterapija ta' methotrexate u monoterapija ta' adalimumab f' Ġimġha 52, li nżamm sa Ġimġha 104. Fost il-250 individwu li temmew l-istudju ta' estensjoni *open-label*, it-titjib fil-funzjoni fiżika nżamm matul l-10 snin ta' trattament.

#### Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni

Għall-istudji RA VI u VII inkroċjati miġbura, differenza statistikament sinifikanti għal uġiġh fis-sit tal-injezzjoni immedjatament wara d-dożaġġ ġiet osservata bejn 40 mg/0.8 ml adalimumab u 40 mg/0.4 ml adalimumab (VAS medju ta' 3.7 cm kontra 1.2 cm, skala ta' 0-10 cm,  $p < 0.001$ ). Dan kien jirrappreżenta tnaqqis medjan ta' 84% fl-uġiġh fis-sit tal-injezzjoni.

#### *Spondiloartrite assjali*

*Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (Ankylosing spondylitis AS)*  
Adalimumab 40 mg ġimġha iva u ġimġha le kien ivvalutat fi 393 pazjent f'żewġ studji randomizzati, ta' 24 ġimġha, *double-blind*, ikkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti b'AS attiva (il-punteġġ fil-linja bażi medju ta' attività tal-marda [Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Ankylosing Spondylitis ta' Bath

(BASDAI)] kien ta' 6.3 fil-gruppi kollha) li kellhom rispons inadegwat għal terapija konvenzjoni. Disgħa u sebghin (20.1%) pazjent ġew ittrattati flimkien b'medicini antirewmatiki li jimmodifikaw il-marda, u 37 (9.4%) pazjent bil-glukokortikoidi. Il-perjodu *blinded* ġie segwit minn perjodu *open-label*, li matulu l-pazjenti rċewew 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le taħt il-ġilda sa 28 ġimgħa addizzjonali. L-individwi (n=215, 54.7%) li ma laħqux l-ASAS 20 f'Ġimgħat 12, jew 16 jew 20 irċewew 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le taħt il-ġilda *open-label* ta' ħruġ kmieni u sussegwentement ġew ittrattati bħala li ma rrispondewx fl-analiżi statistika *double-blind*.

Fl-ikbar studju AS I bi 315-il pazjent, ir-rizultati urew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' AS f'pazjenti ttrattati b'adalimumab meta pparagunat mal-plaċebo. Rispons sinifikanti ġie osservat l-ewwel f'Ġimgħa 2 u nżamm tul 24 ġimgħa (Tabella 12).

**Tabella 12: Rispons tal-effikaċja fi studju AS ikkontrollat bil-plaċebo - Studju I**  
**Tnaqqis ta' sinjali u sintomi**

| Rispons                | Plaċebo<br>N=107 | Adalimumab<br>N=208 |
|------------------------|------------------|---------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 20   |                  |                     |
| Ġimgħa 2               | 16%              | 42%***              |
| Ġimgħa 12              | 21%              | 58%***              |
| Ġimgħa 24              | 19%              | 51%***              |
| ASAS 50                |                  |                     |
| Ġimgħa 2               | 3%               | 16%***              |
| Ġimgħa 12              | 10%              | 38%***              |
| Ġimgħa 24              | 11%              | 35%***              |
| ASAS 70                |                  |                     |
| Ġimgħa 2               | 0%               | 7%**                |
| Ġimgħa 12              | 5%               | 23%***              |
| Ġimgħa 24              | 8%               | 24%***              |
| BASDAI <sup>b</sup> 50 |                  |                     |
| Ġimgħa 2               | 4%               | 20%***              |
| Ġimgħa 12              | 16%              | 45%***              |
| Ġimgħa 24              | 15%              | 42%***              |

\*\*\*, \*\* Statistika sinifikanti b' $p < 0.001$ ,  $< 0.01$  għat-tqabbil kollu bejn adalimumab u plaċebo f'Ġimgħat 2, 12 u 24

<sup>a</sup> Valutazzjonijiet fl-AS

<sup>b</sup> Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Ankylosing Spondylitis ta' Bath

Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom titjib akbar sinifikanti f'Ġimgħa 12, li nżamm tul Ġimgħa 24 kemm fl-SF36, kif ukoll fil-Kwestjonarju dwar il-Kwalità tal-Ħajja ta' Ankylosing Spondylitis (ASQoL).

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-istudju AS II iżgħar randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bi plaċebo ta' 82 pazjent adult b'AS attiva.

#### Spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew iġġenerati f'żewġ studji *randomised, double-blind*, ikkontrollati bil-plaċebo f'pazjenti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika (nr-axSpA). Studju nr-axSpA I evalwa pazjenti b'nr-axSpA attiva. L-istudju nr-axSpA II kien studju ta' rtirar ta' trattament f'pazjenti b'nr-axSpA attiva li kisbu remissjoni waqt trattament *open-label* b'adalimumab.

#### Studju nr-axSpA I

Fi Studju nr-axSpA I, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le ġie vvalutat f'185 pazjent fi studju randomizzat, ta' 12-il ġimgħa, *double-blind*, ikkontrollat bi plaċebo f'pazjenti b'nr-axSpA attiva (il-punteġġ medju fil-linja bażi tal-attività tal-marda [Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Ankylosing Spondylitis ta' Bath (BASDAI)] kien ta' 6.4 għal pazjenti ttrattati b'adalimumab u 6.5 għal dawk fuq

il-plaċebo) li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal  $\geq 1$  NSAIDs, jew kontraindikazzjoni għal NSAIDs.

Tlieta u tletin (18%) pazjent kienu ttrattati fl-istess hin b'medicini antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda, u 146 (79%) pazjent b'NSAIDs fil-linja bażi. Il-perjodu *double-blind* kien segwit minn perjodu *open-label* li matulu l-pazjenti rċivew adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le taħt il-ġilda sa 144 ġimgħa addizzjonali. Ir-risultati ta' ġimgħa 12 wrew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA attiva f'pazjenti ttrattati b'adalimumab meta mqabbla mal-plaċebo (Tabella 13).

**Tabella 13: Rispons tal-effikaċja fi studju kkontrollat bil-plaċebo nr-axSpA I**

| Double-Blind<br>Rispons f'Ġimgħa 12                     | Plaċebo<br>N=94 | Adalimumab<br>N=91 |
|---------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 40                                    | 15%             | 36%***             |
| ASAS 20                                                 | 31%             | 52%**              |
| ASAS 5/6                                                | 6%              | 31%***             |
| ASAS Remissjoni Parzjali                                | 5%              | 16%*               |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                                  | 15%             | 35%**              |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                                  | -0.3            | -1.0***            |
| ASDAS Marda Inattiva                                    | 4%              | 24%***             |
| hs-CRP <sup>d,f,g</sup>                                 | -0.3            | -4.7***            |
| SPARCC <sup>h</sup> MRI Ġogi Sakrojljaċi <sup>d,i</sup> | -0.6            | -3.2**             |
| SPARCC MRI Sinsla tad-Dahar <sup>d,j</sup>              | -0.2            | -1.8**             |

<sup>a</sup> Valutazzjoni tas-Socjetà internazzjonali SpondyloArthritis

<sup>b</sup> Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Ankylosing Spondylitis ta' Bath

<sup>c</sup> Punteġġ tal-Attività tal-Marda ta' Ankylosing Spondylitis

<sup>d</sup> bidla medja mil-linja bażi

<sup>e</sup> n=91 plaċebo u n=87 adalimumab

<sup>f</sup> Proteina C Reattiva b'sensittività għolja (mg/L)

<sup>g</sup> n=73 plaċebo u n=70 adalimumab

<sup>h</sup> Konsorzju tal-Kanada għar-Riċerka tal-Ispondiloartrite

<sup>i</sup> n=84 plaċebo u adalimumab

<sup>j</sup> n=82 plaċebo u n=85 adalimumab

\*\*\*, \*\*, \*Statistikament sinifikanti f'p < 0.001, < 0.01, u < 0.05, rispettivament, għall-paraguni kollha bejn adalimumab u plaċebo.

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

#### Inibizzjoni ta' infjammazzjoni

Titjib sinifikanti ta' sinjali ta' infjammazzjoni kif imkejje minn hs-CRP u MRI taż-żewġ Ġogi Sakrojljaċi u s-Sinsla tad-Dahar inżamm f'pazjenti ttrattati b'adalimumab sa Ġimgħa 156 u Ġimgħa 104, rispettivament.

#### Kwalità tal-ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u l-funzjoni fiżika kienu vvalutati bl-użu tal-kwestjonarji HAQ-S u SF-36. Adalimumab wera titjib akbar statistikament sinifikanti fil-punteġġ totali ta' HAQ-S u fil-Punteġġ tal-Komponent Fiżiku (PCS) ta' SF-36 mil-linja bażi sa Ġimgħa 12 meta mqabbel mal-plaċebo. It-titjib fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u fil-funzjoni fiżika nżamm matul l-estensjoni *open-label* sa Ġimgħa 156.

#### Studju nr-axSpA II

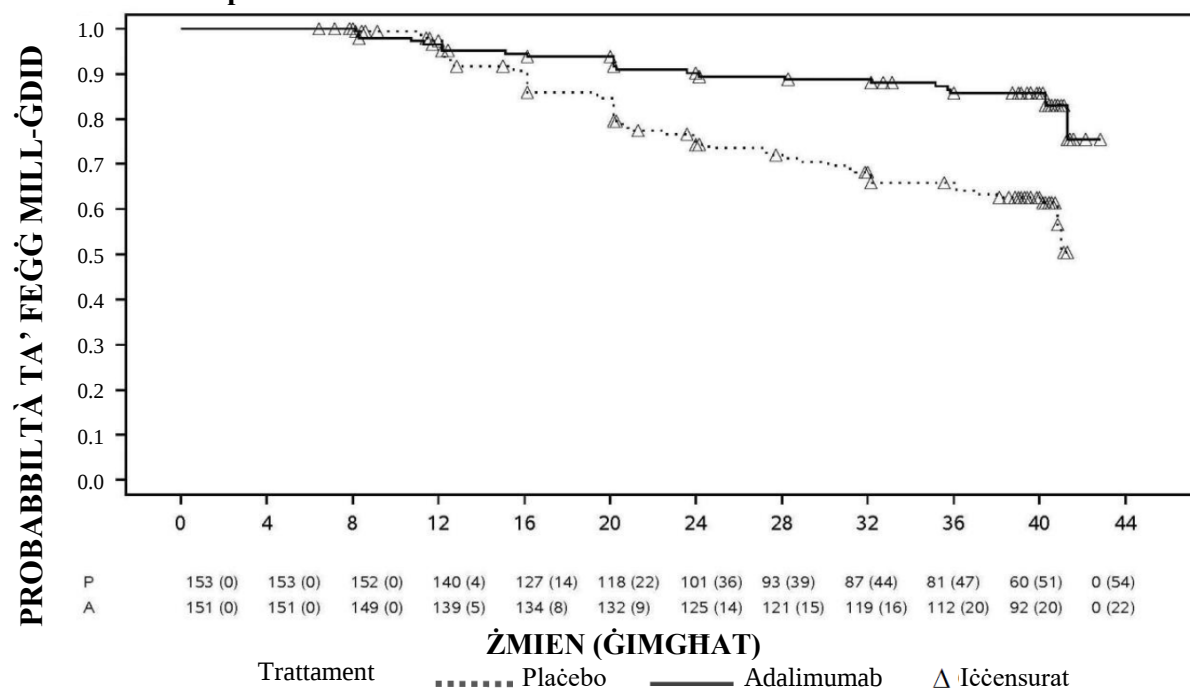
673 pazjent b'nr-axSpA attiva (attività medja tal-marda fil-linja bażi [BASDAI] kienet ta' 7.0) li kellhom rispons inadegwat għal  $\geq 2$  NSAIDs, jew intolleranza għal jew kontraindikazzjoni għal

NSAIDs ġew irregistrati fil-perjodu *open-label* ta' Studju nr-axSpA II li matulu rċewew 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 28 ġimgħa.

Dawn il-pazjenti kellhom ukoll evidenza oġġettiva ta' infjammazzjoni fil-ġogi sakrojljaċi jew fis-sinġla tad-dahar fuq MRI jew hs-CRP elevat. Il-pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta għal mill-inqas 12-il ġimgħa (N=305) (ASDAS <1.3 fil-Ġimgħat 16, 20, 24 u 28) matul il-perjodu *open-label* kienu mbagħad randomizzati biex jirċievu jew trattament kontinwu b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le (N=152) jew placebo (N=153) għal 40 ġimgħa addizzjonali f'perjodu double-blind, ikkontrollat bi placebo (tul totali tal-istudju ta' 68 ġimgħa). L-individwi li kellhom episodji ta' feġġ mill-ġdid matul il-perjodu *double-blind* thallew jingħataw terapija ta' salvataġġ ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal mill-inqas 12-il ġimgħa.

Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx episodju ta' feġġ mill-ġdid sa Ġimgħa 68 tal-istudju. Feġġ mill-ġdid kien definit bħala ASDAS  $\geq 2.1$  f'żewġ żjarat konsekuttivi erba ġimgħat 'il bogħod minn xulxin. Proporzjon akbar ta' pazjenti fuq adalimumab ma kellhom l-ebda feġġ mill-ġdid tal-marda matul il-perjodu double-blind, meta mqabbel ma' dawk fuq placebo (70.4% kontra 47.1%,  $p < 0.001$ ) (Figura 1).

**Figura 1: Kurvi ta' Kaplan-Meier li jagħtu sommarju taż-żmien għal feġġ mill-ġdid fl-istudju nr-axSpA II**



Nota: P = Placebo (Numru f'Riskju (kellhom feġġ mill-ġdid)); A = Adalimumab (Numru f'Riskju (kellhom feġġ mill-ġdid)).

Fost it-68 pazjent li kellhom feġġ mill-ġdid fil-grupp allokati għall-irtirar ta' trattament, 65 temmew 12-il ġimgħa ta' terapija ta' salvataġġ b'adalimumab, li minnhom 37 (56.9%) reġġu kisbu remissjoni (ASDAS < 1.3) wara 12-il ġimgħa li reġġu jibdeu it-trattament *open-label*.

Sa Ġimgħa 68, il-pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwu b'adalimumab urew tiġib statistikament sinifikanti akbar tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA attiva meta mqabbla ma' pazjenti allokati għal irtirar ta' trattament matul il-perjodu double-blind tal-istudju (Tabella 14).

**Tabella 14: Rispons tal-effikaċja fil-perjodu kontrollat bil-placebo għall-istudju nr-axSpA II**

| Double-Blind<br>Rispons f'Ġimgħa 68 | Placebo<br>N=153 | Adalimumab<br>N=152 |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|
| ASAS <sub>a,b</sub> 20              | 47.1%            | 70.4%***            |

|                                       |       |          |
|---------------------------------------|-------|----------|
| ASAS <sub>a,b</sub> 40                | 45.8% | 65.8%*** |
| ASAS <sub>a</sub> Remissjoni Parzjali | 26.8% | 42.1%**  |
| ASDAS <sub>c</sub> Marda Inattiva     | 33.3% | 57.2%*** |
| Feġġ mill-ġdid Parzjali <sup>d</sup>  | 64.1% | 40.8%*** |

<sup>a</sup> Valutazzjoni tas-Socjetà internazzjonali SpondyloArthritis

<sup>b</sup> Il-linja bażi hija definita bħala linja bażi open label meta l-pazjenti jkollhom marda attiva.

<sup>c</sup> Punteġġ tal-Attività tal-Marda ta' Spondiloartrite Ankilozzanti

<sup>d</sup> Feġġ mill-ġdid parzjali huwa definit bħala ASDAS  $\geq 1.3$  iżda  $< 2.1$  wara 2 żjarat konsekuttivi.

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

### Artrite psorjatika

Adalimumab, 40 mg, ġimġha iva u ġimġha le ġie studjat f'pazjenti b'artrite psorjatika attiva li hi minn moderata sa severa f'żewġ studji kkontrollati bil-placebo, Studji PsA I u II. Studju PsA I li dam 24 ġimġha, ittratta 313-il pazjent adult li kellhom rispons mhux adegwat għat-trattament b'medicina kontra l-infjammazzjoni li mhijiex sterojde, u minn dawn, bejn wieħed u ieħor 50% kienu qegħdin jiehdu methotrexate. Studju PsA II li dam 12-il ġimġha, ittratta 100 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija DMARD. Wara li tlestew iż-żewġ studji, 383 pazjent ġew irregistrati fi studju ta' estensjoni *open-label*, li fih ingħata 40 mg administered ġimġha iva u ġimġha le. Minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti studjati, m'hemmx biżżejjed evidenza fuq l-effikaċja ta' adalimumab f'pazjenti b'artropatija psorjatika bħal AS.

**Tabella 15: Rispons għall-ACR fi studji tal-artrite psorjatika kkontrollati bil-placebo (perċentwal tal-pazjenti)**

| Rispons   | PsA Studju I     |                     | PsA Studju II       |                    |
|-----------|------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
|           | Placebo<br>N=162 | Adalimumab<br>N=151 | Placebo<br>N=49     | Adalimumab<br>N=51 |
| ACR 20    |                  |                     |                     |                    |
| Ġimġha 12 | 14%              | 58%***              | 16%                 | 39%*               |
| Ġimġha 24 | 15%              | 57%***              | Mhux<br>applikabbli | Mhux applikabbli   |
| ACR 50    |                  |                     |                     |                    |
| Ġimġha 12 | 4%               | 36%***              | 2%                  | 25%***             |
| Ġimġha 24 | 6%               | 39%***              | Mhux<br>applikabbli | Mhux applikabbli   |
| ACR 70    |                  |                     |                     |                    |
| Ġimġha 12 | 1%               | 20%***              | 0%                  | 14%*               |
| Ġimġha 24 | 1%               | 23%***              | Mhux<br>applikabbli | Mhux applikabbli   |

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

\*  $p < 0.05$  għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-placebo

Ir-risponsi ACR fi Studju PsA I kienu simili kemm flimkien mat-terapija b'methotrexate, kif ukoll minghajrha. Fl-istudju ta' estensjoni open-label, ir-risponsi ACR inżammu sa 136 ġimġha.

Fl-istudji tal-artrite psorjatika, ġew ivvalutati bidliet radjografiċi. Inkisbu radjografi tal-idejn, tal-polz, u tas-saqajn fil-linja bażi u f'Ġimġha 24 matul il-perjodu *double-blind* meta l-pazjenti kienu qegħdin fuq adalimumab jew il-placebo, u f'Ġimġha 48 meta l-pazjenti kollha kienu qegħdin fuq adalimumab open-label. Ġie użat il-Punteġġ Totali Sharp modifikat (mTSS), li inkluda interfalangeali distali (jiġifieri mhux identiku għat-TSS użati għall-artrite rewmatika).

It-trattament b'adalimumab naqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-ġogi periferali meta mqabbla mat-trattament bil-placebo, kif imkejla mit-tibdil li kien hemm mil-linja bażi fl-mTSS (medja  $\pm$  SD)  $0.8 \pm 2.5$  fil-grupp tal-placebo (f'Ġimġha 24) meta mqabbel ma'  $0.0 \pm 1.9$ ; ( $p < 0.001$ ) fil-grupp ta' adalimumab (f'Ġimġha 48).

Fl-individwi ttrattati b'adalimumab li ma urew l-ebda progress radjografiku mil-linja bażi sa Ġimgħa 48 (n=102), 84% baqgħu ma urew l-ebda progress radjografiku matul 144 ġimgħa ta' trattament.

F'Ġimgħa 24, pazjenti ttrattati b'adalimumab urew titjib fil-funzjoni fiżika li hu statistikament sinifikanti, kif ivvalutat minn HAQ u mill-Istharrig tas-Sahħa fil-Forma l-Qasira (SF 36) meta mqabbel mal-placebo. It-titjib fil-funzjoni fiżika tkompla matul l-estensjoni open-label sa Ġimgħa 136.

#### Psorjasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka kronika (involvement ta'  $\geq 10\%$  BSA u Indiċi tal-Parti u s-Severità tal-Psorjasi (PASI)  $\geq 12$  jew  $\geq 10$ ) li kienu kandidati għal terapija sistemika jew fototerapija fi studji randomizzati u double-blind. 73% tal-pazjenti rreġistrati fl-Istudji tal-Psorjasi I u II irċiew terapija sistemika preċedenti jew fototerapija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka kronika li hi moderata sa severa bi psorjasi konkomitanti tal-idejn u/jew tas-saqajn li kienu kandidati għal terapija sistemika fi studju randomizzat *double-blind* (Studju tal-Psorjasi III).

L-Istudju tal-Psorjasi I (REVEAL) evalwa 1,212-il pazjent fi tliet perijodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċewew il-placebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali. Wara 16-il ġimgħa ta' terapija, daww il-pazjenti li kisbu mill-inqas rispons PASI 75 (titjib fil-puntegġ PASI ta' mill-inqas 75% relatat mal-linja bażi), għaddew għal perjodu B u bdew jirċiewu 40 mg adalimumab open-label ġimgħa iva u ġimgħa le. Pazjenti li f'Ġimgħa 33 żammew rispons  $\geq$  PASI 75 u li oriġinarjament ġew randomizzati għal terapija attiva f'Perjodu A, reġgħu ġew randomizzati f'perjodu C biex jirċiewu 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le jew il-placebo għal 19-il ġimgħa oħra. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-puntegġ PASI tal-linja bażi medju kien ta' 18.9 u l-puntegġ tal-Valutazzjoni Globali tat-Tabib (PGA) varja minn "moderat" (53% tal-individwi inklużi) sa "sever" (41%) sa "sever ħafna" (6%).

L-Istudju tal-Psorjasi II (CHAMPION) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab *kontra* dik ta' methotrexate u tal-placebo f'271 pazjent. Il-pazjenti rċewew il-placebo, doża inizjali ta' MTX 7.5 mg u wara b'żidiet fid-doża sa Ġimgħa 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet ġimgħa wara li nġhatat id-doża inizjali) għal 16-il ġimgħa. M'hemmx data disponibbli li ttipparaguna adalimumab u MTX wara 16-il ġimgħa ta' terapija. Pazjenti li rċewew MTX li kisbu rispons  $\geq$  PASI 50 f'Ġimgħa 8 u/jew 12 ma rċiewwx aktar żidiet fid-doża. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-puntegġ PASI fil-linja bażi medju kien 19.7 u l-puntegġ PGA fil-linja bażi varja minn "ħafif" (<1%) sa "moderat" (48%) sa "sever" (46%) sa "sever ħafna" (6%).

Il-pazjenti li pparteċipaw fl-istudji kollha tal-Psorjasi ta' Fażi 2 u Fażi 3 kienu elegibbli biex jiġu rreġistrati fi prova ta' estensjoni *open-label*, li matulha adalimumab ingħata għal mill-inqas 108 ġimgħat addizzjonali.

Fl-Istudji tal-Psorjasi I u II, punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons PASI 75 mil-linja bażi f'Ġimgħa 16 (ara Tabelli 16 u 17).

**Tabella 16: Studju Ps I (REVEAL) - Riżultati tal-effikaċja wara 16-il ġimgħa**

|                                                                                                                    | Placebo<br>N=398<br>n (%) | Adalimumab 40 mg eow<br>N=814<br>n (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| $\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>                                                                                        | 26 (6.5)                  | 578 (70.9) <sup>b</sup>                |
| PASI 100                                                                                                           | 3 (0.8)                   | 163 (20.0) <sup>b</sup>                |
| PGA: Xejn/minimali                                                                                                 | 17 (4.3)                  | 506 (62.2) <sup>b</sup>                |
| <sup>a</sup> Il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons PASI 75 ġie kkalkulat bħala rata rrangata skont iċ-ċentru |                           |                                        |
| <sup>b</sup> p < 0.001, adalimumab kontra placebo                                                                  |                           |                                        |

**Tabella 17: Studju Ps II (CHAMPION) - Riżultati tal-effikaċja wara 16-il ġimgha**

|                                                                                                                                                                                                                      | <b>Plaċebo</b><br><b>N=53</b><br><b>n (%)</b> | <b>MTX</b><br><b>N=110</b><br><b>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg eow</b><br><b>N=108</b><br><b>n (%)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                                                                                                                                                                                                     | 10 (18.9)                                     | 39 (35.5)                                  | 86 (79.6) <sup>a,b</sup>                                    |
| <b>PASI 100</b>                                                                                                                                                                                                      | 1 (1.9)                                       | 8 (7.3)                                    | 18 (16.7) <sup>c,d</sup>                                    |
| <b>PGA:</b><br><b>Xejn/minimali</b>                                                                                                                                                                                  | 6 (11.3)                                      | 33 (30.0)                                  | 79 (73.1) <sup>a,b</sup>                                    |
| <sup>a</sup> p < 0.001 adalimumab kontra plaċebo<br><sup>b</sup> p < 0.001 adalimumab kontra methotrexate<br><sup>c</sup> p < 0.01 adalimumab kontra plaċebo<br><sup>d</sup> p < 0.05 adalimumab kontra methotrexate |                                               |                                            |                                                             |

Fl-Istudju tal-Psorjasi I, 28% tal-pazjenti li kellhom rispons PASI 75 u li reġġu ġew randomizzati f'Ġimgha 33 meta mqabbla ma' 5% li komplew fuq adalimumab,  $p < 0.001$ , esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (punteġġ tal-PASI wara Ġimgha 33 u f'Ġimgha 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons < PASI 50 relatat mal-linja bażi b'żieda minima ta' 6 punti fir-punteġġ PASI relattiv ma' Ġimgha 33). Mill-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li r-randomizzazzjoni mill-ġdid għall-plaċebo li mbagħad ġew irregistrati fil-prova ta' estensjoni open-label, 38% (25/66) u 55% (36/66) reġġu kisbu rispons PASI 75 wara 12 u 24 ġimgha ta' trattament mill-ġdid, rispettivament.

Fl-Istudju tal-Psorjasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons għal PASI 75 f'Ġimgha 16 u Ġimgha 33 irċiew 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), f'dawn il-pazjenti ir-rati ta' rispons ta' PASI 75 u PGA ta' xejn jew minimali kienu 74.7% u 59.0%. 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 PASI 75 u PGA xejn jew minimali f'dawn il-pazjenti kienu 69.6% u 55.7%, rispettivament, wara 108 ġimghat oħra ta' terapija *open-label* (total ta' 160 ġimgha).

Total ta' 347 individwi li rrispondew b'mod stabbli, ħadu sehem f'evalwazzjoni tal-irtirar u trattament mill-ġdid fi studju ta' estensjoni *open-label*. Matul il-perjodu ta' rtirar, ma-ż-żmien reġġu tfaċċaw sintomi tal-psorjasi bi żmien medjan għar-rikaduta (tnaqqis għal PGA "moderat" jew aghar) ta' madwar 5 xhur. L-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti ma esperjenza rikaduta matul il-perjodu ta' rtirar. Total ta' 76.5% (218/285) tal-pazjenti li dahlu fil-perjodu li ta' trattament mill-ġdid kellhom rispons ta' PGA "xejn" jew "minimali" wara 16-il ġimgha ta' trattament mill-ġdid, irrispettivament minn jekk irkadewx matul l-irtirar (69.1% [123/178] u 88.8% [95/107] għal pazjenti li rkadew u li ma rkadewx matul il-perjodu ta' rtirar, rispettivament). Matul il-perjodu ta' trattament mill-ġdid, ġie osservat profil tas-sigurtà simili għal dak li ġie orsservat qabel l-irtirar.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi f'Ġimgha 16 meta mqabbel mal-plaċebo (Studji I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fid-DLQI (Indiċi tal-Kwalità tal-Ħajja tad-Dermatologija). Fi Studju I, it-titjib fil-punteġġi sommarji tal-komponent fiżiku u mentali tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbel mal-plaċebo.

Fi studju ta' estensjoni *open-label*, għal pazjenti li d-doża tagħhom żdiedet minn 40 mg ġimgha iva u ġimgha le (eow) għal 40 mg kull ġimgha minhabba rispons PASI taħt il-50%, 26.4% (92/349) u 37.8% (132/349) tal-pazjenti kisbu rispons PASI 75 f'Ġimgha 12 u 24, rispettivament.

L-Istudju tal-Psorjasi III (REACH) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab *kontra* plaċebo fi 72 pazjent bi psorjasi tal-plakka kronika li hi moderata sa severa u psorjasi tal-idejn u/jew tas-saqajn. Il-pazjenti rċew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita minn doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le (li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgha mid-doża inizjali) jew plaċebo għal 16-il ġimgha. F'Ġimgha 16, kien hemm proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti li rċew

adalimumab li kisbu PGA ta' "xejn" jew "kwaži xejn" għal psorjasi tal-idejn u/jew tas-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċewew il-plaċebo (30.6% *kontra* 4.3%, rispettivament [ $p = 0.014$ ]).

L-Istudju tal-Psorjasi IV qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab *kontra* plaċebo f'217-il pazjent adult bi psorjasi tad-dwiefer moderata għal severa. Il-pazjenti irċewew doża inizjali ta' 80mg adalimumab segwita minn 40mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet ġimgħa wara d-doża inizjali) jew plaċebo għal 26 ġimgħa segwit minn trattament ta' adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Il-valutazzjonijiet tal-psorjasi tad-dwiefer jinkludu l-Indiċi Modifikat tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (mNAPSI), il-Valutazzjoni Globali tat-Tabib tal-Psorjasi tad-Dwiefer tas-Swaba' (PGA-F) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI) (ara Tabella 18). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti bi psorjasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involvment tal-ġilda ( $BSA \geq 10\%$  (60% tal-pazjenti) u  $BSA < 10\%$  u  $\geq 5\%$  (40% tal-pazjenti)).

**Tabella 18: Ps Studju IV - Riżultati tal-effikaċja wara 16, 26 u 52 ġimgħa**

| Punt tat-tmiem                                              | Ġimgħa 16                |                                  | Ġimgħa 26                |                                  | Ġimgħa 52                       |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
|                                                             | Ikkontrollat bil-Plaċebo |                                  | Ikkontrollat bil-Plaċebo |                                  | Open-label                      |
|                                                             | Plaċebo<br>N=108         | Adalimumab<br>40 mg eow<br>N=109 | Plaċebo<br>N=108         | Adalimumab<br>40 mg eow<br>N=109 | Adalimumab<br>40 mg eow<br>N=80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                        | 2.9                      | 26.0 <sup>a</sup>                | 3.4                      | 46.6 <sup>a</sup>                | 65.0                            |
| PGA-F xejn/minimali u titjib ta' $\geq 2$ gradi (%)         | 2.9                      | 29.7 <sup>a</sup>                | 6.9                      | 48.9 <sup>a</sup>                | 61.3                            |
| Bidla Perċentwali fit-Total NAPSI tad-Dwiefer (%)           | -7.8                     | -44.2 <sup>a</sup>               | -11.5                    | -56.2 <sup>a</sup>               | -72.2                           |
| <sup>a</sup> $p < 0.001$ , adalimumab <i>kontra</i> plaċebo |                          |                                  |                          |                                  |                                 |

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

#### *Hidradenitis suppurativa*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studji randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo u studju ta' estensjoni open-label f'pazjenti adulti b'HS li hi moderata sa severa li ma kinux intolleranti, kellihom kontraindikazzjoni jew rispons inadegwat għal mill-inqas prova ta' 3 xhur ta' terapija antibijotika sistemika. Il-pazjenti f'HS-I u HS-II kellihom marda ta' Stadju Hurley II jew III b'mill-inqas 3 axxessi jew noduli infjammatorji.

Studju HS-I (PIONEER I) evalwa 307 pazjenti b'2 perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, il-pazjenti rċewew plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 160 mg f'Ġimgħa 0, 80 mg f'Ġimgħa 2, u 40 mg kull ġimgħa li bdiet f'Ġimgħa 4 sa Ġimgħa 11. L-użu ta' antibijotiċi fl-istess hin ma kienx permess matul l-istudju. Wara 12-il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċewew adalimumab f'Perjodu A reġgħu ġew randomizzati f'Perjodu B għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo mill-Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 35). Il-pazjenti li keinu ġew randomizzati għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu adalimumab 40 mg kull ġimgħa f'Perjodu B.

L-Istudju HS-II (PIONEER II) evalwa 326 pazjent b'2 perjodi ta' trattament. Fil-Perjodu A, il-pazjenti rċewew plaċebo jew adalimumab f'doża inizjali ta' 160 mg f'Ġimgħa 0 u 80 mg f'Ġimgħa 2 u 40 mg kull ġimgħa li jibdew minn Ġimgħa 4 sa Ġimgħa 11. 19.3% tal-pazjenti kienu komplew terapija orali antibijotika fil-linja bazi matul l-istudju. Wara 12-il ġimgħa ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċewew adalimumab f'Perjodu A reġgħu ġew randomizzati f'Perjodu B għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgħa, adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, jew plaċebo mill-Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 35). Il-pazjenti li kienu ġew randomizzati għal plaċebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu l-plaċebo f'Perjodu B.

Il-pazjenti li pparteċipaw fl-Istudji HS-I u HS-II kienu eliġibbli biex jirreġistraw fi studju ta' estensjoni *open-label* li fih ingħata adalimumab 40 mg kull ġimgħa. L-esponiment medju fil-

popolazzjoni kollha ta' adalimumab kien ta' 762 jum. Matul it-3 studji kollha l-pazjenti użaw prodott tal-ħasil topiku antisettiku kuljum.

### Rispons kliniku

Tnaqqis ta' leżjonijiet infjammatorji u prevenzjoni ta' aggravar ta' axxessi u tal-fistuli li jnixxu ġew ivvalutati bl-użu ta' Rispons Kliniku ta; Hidradenitis Suppurativa (HiSCR; mill-inqas tnaqqis ta' 50% fl-axxessi totali u l-ġhadd tal-noduli infjammatorji bl-ebda zieda fl-ġhadd tal-axxessi u l-ebda zieda fil-ġhadd relattiv tal-fistuli li jnixxu mal-Linja bażi). Tnaqqis fl-uġiġh fil-ġilda relatat ma' HS kien ivvalutat bl-użu ta' Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika f'pazjenti li daħlu fl-istudju ma' punteġġ inizjali tal-linja bażi ta' 3 jew aktar fuq skala ta' 11-il punt.

F'Ġimgha 12, proporzjon oġhla b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab *kontra* l-plaċebo kisbu HiSCR. F'Ġimgha 12, proporzjon oġhla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fi Studju HS-II esperjenzaw tnaqqis klinikament rilevanti fl-uġiġh fil-ġilda relatat ma' HS (ara Tabella 19). Il-pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju ta' feġġ mill-ġdid tal-marda matul l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattament.

**Tabella 19: Riżultati tal-effikaċja wara 12-il ġimgha, HS studji I u II**

|                                                                                                                                                                                                                                            | HS Studju I           |                             | HS Studju II     |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | Plaċebo               | Adalimumab 40 mg fil-ġimgha | Plaċebo          | Adalimumab 40 mg fil-ġimgha |
| Hidradenitis Suppurativa Rispons Kliniku (HiSCR)SCR <sup>a</sup>                                                                                                                                                                           | N = 154<br>40 (26.0%) | N = 153<br>64 (41.8%)*      | N=163 45 (27.6%) | N=163<br>96 (58.9%)*        |
| Tnaqqis ta' ≥ 30% fl-Uġiġh fil-Ġilda <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                          | N = 109<br>27 (24.8%) | N = 122<br>34 (27.9%)       | N=111 23 (20.7%) | N=105<br>48 (45.7%)*        |
| * p < 0.05, ***p < 0.001, adalimumab <i>kontra</i> plaċebo                                                                                                                                                                                 |                       |                             |                  |                             |
| <sup>a</sup> Fost il-pazjenti randomizzati kollha.                                                                                                                                                                                         |                       |                             |                  |                             |
| <sup>b</sup> Fost il-pazjenti b'valutazzjoni tal-uġiġh fil-ġilda relatat ma' HS fil-linja bażi ta' ≥ 3, abbażi ta' Skala ta' Klassifikazzjoni Numerika 0 – 10; 0 = ebda uġiġh fil-ġilda, 10 = l-aġħar uġiġh fil-ġilda li tista' timmagina. |                       |                             |                  |                             |

It-trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgha naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' aggravar ta' axxessi u fistuli li jnixxu. Madwar darbtejn il-proporzjon ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo fl-ewwel 12-il ġimgha ta' Studji HS-I u HS-II, meta mqabbla ma' daww fil-grupp ta' adalimumab esperjenzaw aggravar ta' axxessi (23.0% kontra 11.4%, rispettivament) u fistuli li jnixxu (30.0% kontra 13.9%, rispettivament).

Titjib akbar f'Ġimgha 12 mil-linja bażi meta mqabbla mal-plaċebo kienu murija fil-kwalità tal-ħajja relatata u speċifika għas-saħħa, kif imkejal mill-Indiċi tal-Kwalità tal-ħajja tad-Dermatoloġija (DLQI; Studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjent bit-trattament tal-prodott mediċinali kif imkejjel mill-Kwestjonarju dwar is-Sodisfazzjon tat-Trattament – prodotti mediċinali (TSQM; Studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla mill-punteġġ sommarju tal-komponent fiżiku tal-SF-36 (Studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgha f'Ġimgha 12, ir-rata ta' HiSCR f'Ġimgha 36 kienet oġhla f'pazjenti li komplew adalimumab kull ġimgha milli f'pazjenti li l-frekwenza tad-dożaġġ kienet imnaqqsa għal ġimgha iva u ġimgha le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara Tabella 20).

**Tabella 20: Proporzjon tal-pazjenti<sup>a</sup> li kisbu HiSCR<sup>b</sup> fil-ġimghat 24 u 36 wara l-assenjazzjoni mill-ġdid tat-trattament minn adalimumab kull ġimgha fil-Ġimgha 12**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Plaċebo<br/>(irtirar tat-trattament)<br/>N = 73</b> | <b>Adalimumab<br/>40 mg ġimgha iva u ġimgha le<br/>N = 70</b> | <b>Adalimumab<br/>40 mg fil-ġimgha<br/>N = 70</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Ġimgha 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 24 (32.9%)                                             | 36 (51.4%)                                                    | 40 (57.1%)                                        |
| Ġimgha 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 22 (30.1%)                                             | 28 (40.0%)                                                    | 39 (55.7%)                                        |
| <sup>a</sup> Pazjenti b' mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgha wara 12-il ġimgha ta' trattament.<br><sup>b</sup> Pazjenti li ssodisfaw il-kriterji speċifikati mill-protokoll għat-telf ta' rispons jew ebda titjib ġew mitluba jieqfu mill-istudji u kienu magħduda bħala pazjenti li ma wrewx rispons. |                                                        |                                                               |                                                   |

Fost pazjenti li kellhom mill-inqas rispons parzjali f'Ġimgha 12, u li rċevew terapija kontinwa b'adalimumab kull ġimgha, ir-rata ta' HiSCR f'Ġimgha 48 kienet 68.3% u f'Ġimgha 96 kien ta' 65.1%. It-trattament aktar fit-tul b'adalimumab 40 mg kull ġimgha għal 96 ġimgha ma identifika l-ebda sejba ta' sigurtà ġdida.

Fost pazjenti li t-trattament b'adalimumab tagħhom ġie irtirat fil-Ġimgha 12 fi Studji HS-I u HS-II, ir-rata ta' HiSCR 12-il ġimgha wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' adalimumab 40 mg kull ġimgha rritornat għal livelli simili għal dik osservata qabel l-irtirar (56.0%).

#### *Il-marda ta' Crohn*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'aktar minn 1,500 pazjent bil-marda ta' Crohn attiva li hi moderata sa severa (Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn (CDAI)  $\geq 220$  u  $\leq 450$ ) fi studji randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo. Dożi stabbli konkomitanti ta' *aminosalicylates*, kortikosteroidi, u/jew aġenti immunomodulatorji kienu permessi u 80% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas wahda minn dawn il-prodotti mediċinali.

L-induzzjoni ta' remissjoni klinika (definita bħala CDAI  $< 150$ ) ġiet evalwata f'żewġ studji, Studju CD I (CLASSIC I) u SCD II (GAIN). Fi Studju CD I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist tat-TNF ġew randomizzati f'wieħed minn erba' gruppi ta' trattament, plaċebo f'Ġimghat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2, 80 mg f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2, u 40 mg f'Ġimgha 0 u 20 mg f'Ġimgha 2. Fi Studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqqu juru rispons għat-trattament jew li kienu intolleranti għal infliximab ġew randomizzati biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2 jew plaċebo f'Ġimghat 0 u 2. Il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew esklużi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

Il-manteniment tar-remissjoni klinika ġie evalwat fi studju CD III (CHARM). Fi studju CD III, 854 pazjent irċevew 80 mg open-label f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2. F'Ġimgha 4, il-pazjenti ġew randomizzati għal 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, 40 mg kull ġimgha, jew plaċebo b'tul tal-istudju totali ta' 56 ġimgha. Il-pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f'CDAI  $\geq 70$ ) f'ġimgha 4 ġew stratifikati u analizzati separatament minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'Ġimgha 4. It-tnaqqis tal-kortikosteroidi ftit ftit kien permess wara Ġimgha 8.

Ir-rati ta' induzzjoni ta' remissjoni u ta' rispons ta' studju CD I u studju CD II huma pprezentati f'Tabella 21.

**Tabella 21: Induzzjoni ta' remissjoni klinika u rispons (perċentwal tal-pazjenti)**

|                              | CD Studju I:<br>Pazjenti li Qatt ma hadu Infliximab |                                  |                                 | CD Studju II:<br>Pazjenti b'Esperjenza ta' Infliximab |                                  |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                              | Plaċebo<br>N=74                                     | Adalimumab<br>80/40 mg<br>N = 75 | Adalimumab<br>160/80 mg<br>N=76 | Plaċebo<br>N=166                                      | Adalimumab<br>160/80 mg<br>N=159 |
| Ġimgħa 4                     |                                                     |                                  |                                 |                                                       |                                  |
| Remissjoni klinika           | 12%                                                 | 24%                              | 36%*                            | 7%                                                    | 21%*                             |
| Rispons kliniku<br>(CR- 100) | 24%                                                 | 37%                              | 49%**                           | 25%                                                   | 38%**                            |

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

\* p < 0.001

\*\* p < 0.01

Rati simili ta' remissjoni ġew osservati għar-regimens tal-induzzjoni ta' 160/80 mg u 80/40 mg sa Ġimgħa 8 u l-avvenimenti avversi ġew innutati aktar ta' spiss fil-grupp ta' 160/80 mg.

Fi studju CD III, f'Ġimgħa 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew ivvalutati fl-analiżi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'Ġimgħa 4, 48% kienu ġew esposti preċedentement għal antagonisti oħra tat-TNF. Ir-rati ta' manteniment ta' remissjoni u rispons huma pprezentati f'Tabella 22. Ir-riżultati tar-remissjoni klinika baqgħu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponiment preċedenti għal antagonisti tat-TNF.

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

**Tabella 22: Manteniment tar-remissjoni klinika u rispons (perċentwal tal-pazjenti)**

|                                                                       | Plaċebo      | Adalimumab 40 mg<br>ġimgħa iva u ġimgħa<br>le | Adalimumab 40 mg<br>kull ġimgħa |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ġimgħa 26</b>                                                      | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                                  | <b>N=157</b>                    |
| Remissjoni klinika                                                    | 17%          | 40%*                                          | 47%*                            |
| Rispons kliniku (CR-100)                                              | 27%          | 52%*                                          | 52%*                            |
| Pazjenti f'remissjoni mingħajr<br>steroidi għal ≥ 90 jum <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**                                 | 15% (11/74)**                   |
| <b>Ġimgħa 56</b>                                                      | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                                  | <b>N=157</b>                    |
| Remissjoni klinika                                                    | 12%          | 36%*                                          | 41%*                            |
| Rispons kliniku (CR-100)                                              | 17%          | 41%*                                          | 48%*                            |
| Pazjenti f'remissjoni mingħajr<br>steroidi għal ≥ 90 jum <sup>a</sup> | 5% (3/66)    | 29% (17/58)*                                  | 20% (15/74)**                   |

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

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

<sup>a</sup> Minn dawk li rċivew il-kortikosteroidi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'Ġimgħa 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw adalimumab irrispondew sa Ġimgħa 12 meta mqabbla ma 30% ta' pazjenti li baqgħu fuq il-plaċebo. Dawn ir-riżultati juru li xi whud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa Ġimgħa 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla sa Ġimgħa 12. Terapija li tkomplet wara Ġimgħa 12 ma wasslitx għal numru ikbar b'mod sinifikanti ta' aktar risponsi (ara sezzjoni 4.2).

117/276 pazjent minn studju CD I u 272/777 pazjent minn studji CD II u III kienu segwiti għal mill-inqas 3 snin ta' terapija open-label ta' adalimumab. 88 u 189 pazjent, rispettivament, baqgħu f'remissjoni klinika. Ir-rispons kliniku (CR-100) inżamm f'102 u 233 pazjent, rispettivament.

#### Kwalità tal-hajja

Fi Studju CD I u Studju CD II, inkiseb titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġ totali tal-kwestjonarju tal-marda infjammatorja tal-imsaren (IBDQ) speċifiku għall-marda f'Ġimgħa 4 f'pazjenti randomizzati għal adalimumab 80/40 mg u 160/80 mg mqabbel mal-plaċebo u deher f'Ġimħat 26 u 56 fl-Istudju CD II kif ukoll fost il-gruppi ta' trattament b'adalimumab meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo.

#### Kolite ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' doži multipli ta' adalimumab ġew ivvalutati f'pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva li hi moderata sa severa (punteġġ Mayo 6 sa 12 b'sottopunteġġ tal-endoskopija ta' 2 sa 3) fi studji randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo.

Fi studju UC-I, 390 pazjent li ma kinux ħadu antagonisti tat-TNF kienu randomizzati biex jirċievu jew il-plaċebo f'Ġimgħat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 80 mg f'Ġimgħa 2, jew 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 40 mg f'Ġimgħa 2. Wara Ġimgħa 2, pazjenti fiż-żewġ fergħat ta' adalimumab irċewew 40 mg eow. Ir-remissjoni klinika (definita b'ħala punteġġ Mayo  $\leq 2$  bl-ebda sottopunteġġ  $> 1$ ) ġiet ivvalutata f'Ġimgħa 8.

Fi studju UC-II, 248 pazjent irċewew 160 mg ta' adalimumab f'Ġimgħa 0, 80 mg f'Ġimgħa 2 u 40 mg eow minn hemm 'il quddiem, filwaqt li 246 pazjent irċewew plaċebo. Ir-riżultati kliniċi ġew ivvalutati għall-induzzjoni ta' remissjoni f'Ġimgħa 8 u għall-manteniment tar-remissjoni f'Ġimgħa 52.

Pazjenti li ngħataw 160/80 mg adalimumab kellhom remissjoni klinika *kontra* plaċebo f'Ġimgħa 8 f'perċentwali akbar statistikament sinifikanti fi studju UC-I (18% kontra 9% rispettivament,  $p=0.031$ ) u studju UC-II (17% kontra 9% rispettivament,  $p=0.019$ ). Fi studju UC-II, minn dawk ittrattati b'adalimumab u li kienu f'remissjoni f'Ġimgħa 8, 21/41 (51%) kienu wkoll f'remissjoni f'Ġimgħa 52.

Ir-riżultati mill-popolazzjoni tal-istudju UC-II generali huma muriġa f'Tabella 23.

**Tabella 23: Rispons, remissjoni u fejqan tal-mukoża fi studju UC-II (perċentwal tal-pazjenti)**

|                                                              | Plaċebo       | Adalimumab 40 mg eow |
|--------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|
| <b>Ġimgħa 52</b>                                             | <b>N=246</b>  | <b>N=248</b>         |
| Rispons kliniku                                              | 18%           | 30%*                 |
| Remissjoni klinika                                           | 9%            | 17%*                 |
| Fejqan tal-mukoża                                            | 15%           | 25%*                 |
| Remissjoni mingħajr sterojdi għal $\geq 90$ jum <sup>a</sup> | 6%<br>(N=140) | 13%*<br>(N=150)      |
| <b>Ġimgħa 8 u 52</b>                                         |               |                      |
| Rispons li nżamm                                             | 12%           | 24%**                |
| Titjib li nżamm                                              | 4%            | 8%*                  |
| Fejqan tal-mukoża li nżamm                                   | 11%           | 19%*                 |

Remissjoni klinika hi l-punteġġ Mayo  $\leq 2$  bl-ebda sottopunteġġ  $> 1$ ;

Rispons kliniku huwa tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ Mayo ta'  $\geq 3$  punti u  $\geq 30\%$  flimkien ma' tnaqqis fil-punteġġ tal-fsada rettali [RBS]  $\geq 1$  jew RBS assolut ta' 0 jew 1;

\* $p < 0.05$  għal adalimumab *kontra* plaċebo tqabbil simili tal-proporzjonijiet

\*\* $p < 0.001$  għal adalimumab *kontra* plaċebo tqabbil simili tal-proporzjonijiet

<sup>a</sup> Minn dawk li rċewew il-kortikosteroidi fil-linja bażi

Minn dawk il-pazjenti li kellhom rispons f'Ġimgħa 8, 47% kellhom rispons, 29% kienu f'remissjoni, 41% kellhom fejqan tal-mukoża, u 20% kienu f'remissjoni mingħajr sterojdi għal  $\geq 90$  jum f'Ġimgħa 52.

Bejn wiehed u ieħor 40% tal-pazjenti fi studju UC-II irċievew trattament anti-TNF preċedenti b'infliximab li ma rnexxiex. L-effikaċja ta' adalimumab f'dawk il-pazjenti kienet imnaqqsa meta mqabbel ma' dik f'pazjenti li qatt ma ħadu anti-TNF qabel. Fost dawk il-pazjenti li ma ħadimx trattament qabel b'anti-TNF, ir-remissjoni f'Ġimgha 52 intlaħqet fi 3% bi placebo u f'10% fuq adalimumab.

Pazjenti minn studji UC-I u UC-II kellhom l-għażla li jaqilbu għal studju ta' estensjoni fit-tul open-label (UC III). Wara 3 snin ta' terapija b'adalimumab, 75% (301/402) baqgħu f'remissjoni klinika skont il-puntegġ Mayo parzjali.

#### Rati ta' dħul fl-isptar

Waqt it-52 ġimgha ta' studji UC-I u UC-II, rati aktar baxxi ta' dħul fl-isptar minhabba kull kawża u dħul fl-isptar relatat mal-UC kienu osservati fil-fergħa ta' pazjenti trattati b'adalimumab meta kkumparati mal-fergħa tal-placebo. Fil-grupp ta' pazjenti trattati b'adalimumab in-numru ta' dħul fl-isptar minhabba kwalunkwe kawża kien 0.18 għal kull sena ta' pazjent kontra 0.26 għal kull sena ta' pazjent fil-grupp tal-placebo u l-figuri li jikkorrispondu għal dħul fl-isptar relatati ma' UC kienu 0.12 għal kull sena ta' pazjent kontra 0.22 għal kull sena ta' pazjent.

#### Kwalità tal-ħajja

Fl-istudju UC-II, it-trattament b'adalimumab irriżulta f'titjib fil-puntegġ tal-Kwestjonarju tal-Marda Infjammatorja tal-Musrana (IBDQ).

#### Uveite

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

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

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

Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja fiż-żewġ studji kien “żmien għall-falliment tat-trattament”. Falliment tat-trattament kien definit minn eżitu multikomponent ibbażat fuq leżjonijiet korjoretinali infjammatorji u/jew vaskulari retinali infjammatorji, grad taċ-ċellula tal-kompartiment anterjuri (AC), grad tal-haze vitruż (VH) u l-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA).

Pazjenti li temmew l-Istudji UV I u UV II kienu eliġibbli biex jirreġistraw fi studju ta' estensjoni fit-tul mhux ikkontrollat b'tul oriġinarjament ippjanat ta' 78 ġimgha. Il-pazjenti thallew ikomplu fuq il-medikazzjoni tal-istudju wara Ġimgha 78 sakemm kellhom aċċess għal adalimumab.

#### Rispons kliniku

Riżultati minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti trattati b'adalimumab *kontra* pazjenti li rċievew placebo (ara 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 24: Żmien għall-falliment tat-trattament fi studji UV I u UV II**

| Analizi<br>Trattament | N | Falliment N<br>(%) | Żmien Medjan<br>għall-Falliment<br>(xhur) | HR <sup>a</sup> | CI 95%<br>għal HR <sup>a</sup> | valur p <sup>b</sup> |
|-----------------------|---|--------------------|-------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|
|-----------------------|---|--------------------|-------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|

**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 <sup>c</sup> | 0.57 | 0.39, 0.84 | 0.004 |

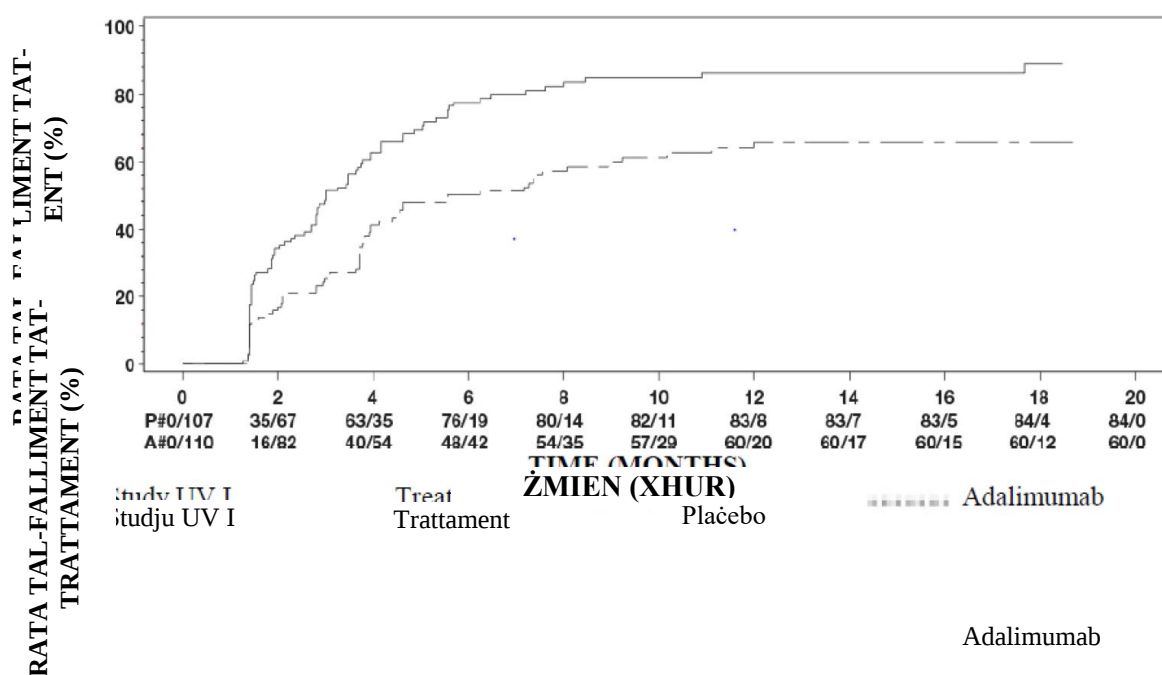
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara Ġimgha 6 (Studju UV I), jew fi jew wara Ġimgha 2 (Studju UV II), kien magħdud bħala avveniment. Dawk li waqfu minhabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċċensurati fiż-żmien li waqfu.

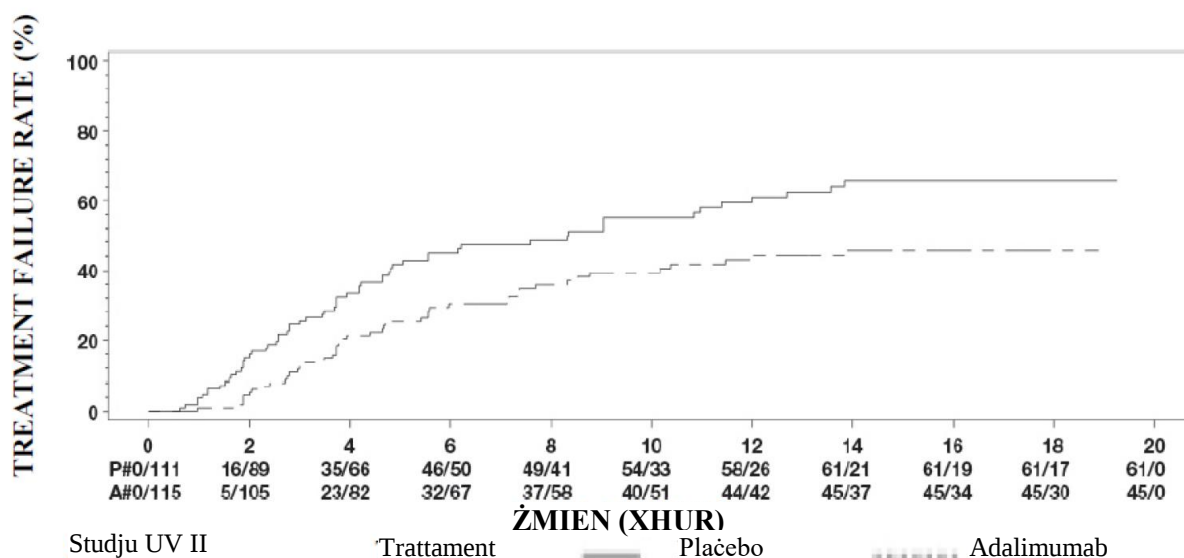
<sup>a</sup> HR ta' adalimumab kontra placebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali bit-trattament bħala fattur.

<sup>b</sup> valur *p* miż-żewġ naħat mit-test log rank.

<sup>c</sup> NE = ma jistax jiġi stmat Anqas minn nofs tal-individwi f'riskju kellhom avveniment.

**Figura 2: Kurvi ta' 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 f'Riskju); A# = Adalimumab (Numru ta' Avvenimenti/Numru f'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 viżiva biss, iżda l-komponenti l-oħra kienu numerikament favur adalimumab.

Mill-424 individwu inklużi fl-estensjoni mhux ikkontrollata fit-tul tal-Istudji UV I u UV II, 60 individwu kienu meqjusa ineligibbli (eż. minhabba devjazzjonijiet jew minhabba kumplikazzjonijiet żviluppati sekondarji għal retinopatija dijabetika, minhabba kirurġija tal-katarretti jew vitrektomija) u kienu esklużi mill-analiżi primarja tal-effikaċja. Mit-364 pazjent li fadal, 269 pazjent evalwabbli (74%) laħqu 78 ġimgħa ta' trattament b'adalimumab open-label. Abbażi tal-approċċ tad-data osservata, 216 (80.3%) kienu f'sekwenza (l-ebda leżjoni infjammatorja attiva, grad ta' ċellula AC  $\leq 0.5+$ , grad VH  $\leq 0.5+$ ) b'doża ta' steroidi konkomitanti ta'  $\leq 7.5$  mg kuljum, u 178 (66.2%) kienu bla kwiesċenza ta' steroidi. Il-BCVA tjebet jew inżammet (deterjorazzjoni ta'  $<5$  ittri) fi 88.6% tal-ġimgħejn f'ġimgħa 78. Id-data lil hinn minn Ġimgħa 78 kienet ġeneralment konsistenti ma' dawn ir-riżultati iżda n-numru ta' individwi rreġistrati naqas wara dan iż-żmien. B'kolloxx fost il-pazjenti li waqqfu l-Istudju, 18% waqfu minhabba avvenimenti avversi, u 8% minhabba rispons insuffiċjenti għal trattament b'adalimumab.

#### Kwalità tal-ħajja

Eżiti rappurtati mill-pazjenti rigward il-funzjonament relatat mal-vista kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tas-sottopunteggi b'differenzi medji statistikament sinifikanti għall-vistaġenerali, uġiħ fl-ġhajjn, vista mill-qrib, is-saħħa mentali, u l-puntegg totali fi Studju UV I, u għall-vista ġenerali u s-saħħa mentali fl-Istudju UV II. Effetti relatati mal-vista ma kinux numerikament favur ta' adalimumab għall-vista tal-kulur fi Studju UVI u għal vista tal-kulur, vista periferali u l-vista mill-qrib fi Studju UV II.

#### Immunogeniċità

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

## Popolazzjoni pedjatrika

### *Artrite idjopatika taż-żgħażaġh (JIA)*

#### Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh (pJIA)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu vvalutati f'żewġ studji (pJIA I u II) fi tfal b'artrite idjopatika taż-żgħażaġh poliartikulari jew bi progress poliartikulari attiva, li kellhom varjetà ta' tipi ta' bidu ta' JIA (l-aktar frekwenti kienu poliartite negattiva jew pożittiva għall-fattur reumatiku u oligoartrite estiża).

#### pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju multiċentriku, randomizzat, *double-blind*, ta' grupp parallel f'171 tifel u tifla (4-17-il sena) b'JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu open-label (OL LI) il-pazjenti kienu imqassma f'żewġ gruppi, dawk ittrattati b'MTX (methotrexate) u dawk li mhux trattati b'MTX (non-MTX). Il-pazjenti li kienu fit-taqsimi ta' non-MTX qatt ma rċievew MTX qabel jew ġew irtirati minn MTX mill-anqas ġimagħtejn qabel l-għoti tat-trattament tal-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta' NSAIDs u jew prednisolone ( $\leq 0.2$  mg/kg/jum jew 10 mg/jum massimu). Fil-fażi OL LI il-pazjent kollha rċievew 24 mg/m<sup>2</sup> sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il-ġimgħa. Id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont l-età u dożi minimi, medji u massimi li rċievew waqt il-fażi OL LI hija ppreżentata f'Tabella 25.

**Tabella 25: Distribuzzjoni ta' pazjenti skont l-età u doża ta' adalimumab riċevuta waqt il-fażi OL LI**

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

Il-pazjenti li wrew rispons Pedjatriku ACR 30 f'Ġimgħa 16 kienu eliġibbli biex jiġu randomizzati fil-fażi double blind (DB) u jirċievu jew 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumab sa massimu ta' 40 mg, jew placebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 32 ġimgħa oħra jew sakemm il-marda tfegġ mill-ġdid. Il-kriterji li jiddefinixxu li l-feġġ mill-ġdid tal-marda huma aggravar ta'  $\geq 30\%$  mil-linja bażi fi  $\geq 3$  minn 6 kriterji prinċipali ta' ACR Pedjatriki,  $\geq 2$  ġogi attivi, u titjib ta'  $> 30\%$  f'mhux aktar minn 1 minn 6 kriterji. Wara 32 ġimgħa jew mal-feġġ mill-ġdid tal-marda, il-pazjenti kienu eliġibbli biex jirreġistraw fil-fażi ta' estensjoni *open label*.

**Tabella 26: Rispons PedACR 30 fi studju JIA**

| Taqsimi                                                                      | MTX                            |                            | Minghajr MTX           |                            |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| Fażi                                                                         |                                |                            |                        |                            |
| OL-LI 16 il-ġimgħa                                                           |                                |                            |                        |                            |
| Rispons<br>Ped ACR 30 (n/N)                                                  | 94.1% (80/85)                  |                            | 74.4% (64/86)          |                            |
| Riżultati tal-Effikaċja                                                      |                                |                            |                        |                            |
| Double Blind 32 ġimgħa                                                       | Adalimumab/<br>MTX<br>(N = 38) | Placebo/MTX<br>(N = 37)    | Adalimumab<br>(N = 30) | Plaċebo<br>(N = 28)        |
| Il-feġġ mill-ġdid tal-<br>marda fl-aħħar<br>ta' 32 ġimgħa <sup>a</sup> (n/N) | 36.8% (14/38)                  | 64.9% (24/37) <sup>b</sup> | 43.3% (13/30)          | 71.4% (20/28) <sup>c</sup> |
| Żmien medjan għall-feġġ<br>mill-ġdid tal-marda                               | >32 ġimgħa                     | 20 ġimgħa                  | >32 ġimgħa             | 14-il ġimgħa               |

<sup>a</sup> Rispons Ped ACR 30/50/70 Ġimgħa 48 sinifikament akbar minn daww ta' pazjenti ttrattati bi placebo

<sup>b</sup> p = 0.015

<sup>c</sup> p = 0.031

Fost dawk li rrispondu f'Ġimgha 16 (n=144), ir-rispons Pedjatriku ACR 30/50/70/90 inżamm sa sitt snin fil-faži OLE f'pazjenti li rċewew adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il individwu, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja baži tal-età ta' bejn l-4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja baži tal-età ta' bejn it-13 u 17-il sena kienu ttrattati għal 6 snin jew aktar.

B'mod ġenerali, ir-rispons globali kien aħjar u inqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu ttrattati bil-kombinazzjoni ta' adalimumab u MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta jiġu kkunsidrati dawn ir-riżultati, adalimumab hu rrakomandat biex jiġi użat flimkien ma' MTX u bħala monoterapija f'pazjenti li l-użu ta' MTX mhux adattat għalihom (ara sezzjoni 4.2).

## pJIA II

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu vvalutati fi studju open-label u multiċentriku fi 32 tifel u tifla (2 - < 4 snin jew li għandhom 4 snin u jiżnu aktar minn < 15 kg) b'JIA poliartikulari attiva li hi moderata sa severa. Il-pazjenti rċewew 24 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimgha iva u ġimgha le bħala doża waħda permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda għal mill-inqas 24 ġimgha. Matul l-istudju, ħafna mill-individwi użaw MTX fl-istess hin, b'inqas individwi li rrappurtaw l-użu ta' kortikosteroidi jew NSAIDs.

F'Ġimgha 12 u Ġimgha 24, ir-rispons PedACR30 kien ta' 93.5% u 90.0% rispettivament meta ntuża l-approċċ ta' data osservata. Il-proporzjonijiet ta' individwi b' PedACR50/70/90 f'Ġimgha 12 u Ġimgha 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'Ġimgha 24 (n=27 minn 30 pazjent), ir-rispons tal-ACR Pedjatriku 30 inżamm sa 60 ġimgha fil-faži OLE f'pazjenti li rċewew adalimumab matul dan il-perjodu ta' żmien. B'kollox, 20 individwu ġew ittrattati għal 60 ġimgha jew aktar.

## Artrite relatata mal-entesite

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju multiċentriku, randomizzat, *double-blind* f'46 pazjent pedjatriku (6 sa 17-il sena) b'artrite relatata mal-entesite moderata. Il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu 24 mg/m<sup>2</sup> tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg, jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 12-il ġimgha. Il-perjodu *double-blind* huwa segwit minn perjodu open-label (OL) fejn il-pazjenti rċewew 24 mg/m<sup>2</sup> BSA ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le mogħtija taħt il-ġilda sa 192 ġimgha oħra. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mil-Linja baži sa Ġimgha 12 fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite (nefha mhux minħabba deformità jew ġogi li b'telf ta' moviment u uġigh u/jew sensitività), li kien milhuq bi tnaqqis perċentwali medju ta' -62.6% (bidla perċentwali medjana -88.9%) f'pazjenti fil-grupp ta' adalimumab meta kkumparat ma' -11.6% (bidla perċentwali medjana -50.0%) f'pazjenti fil-grupp tal-placebo. It-titjib fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite kien inżamm waqt il-perjodu OL sa Ġimgha 156 għal 26 minn 31 (84%) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqgħu fl-istudju. Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew titjib kliniku fil-punti tat-tmiem sekondarji bħal numru ta' siti ta' entestie, għadd ta' ġogi sensittivi (TJC), għadd ta' ġogi minfuha (SJC), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

## Psorjasi tal-plakka pedjatrika

L-effikaċja ta' adalimumab kienet ivvalutata fi studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat ta' 114-il pazjent pedjatriku minn età ta' 4 snin bi psorjasi tal-plakka severa kronika (kif definit minn involviment ta' PGA ≥ 4 jew > 20% BSA jew > 10% involviment ta' BSA b'leżjonijiet hoxxin ħafna jew PASI ≥ 20 jew ≥ 10 b'involvement klinikament rilevanti tal-wiċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn) li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u hejloterapija jew fototerapija.

Il-pazjenti rċewew 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 ġimgha (sa 25 mg). F'Ġimgha 16, aktar pazjenti randomizzati għal 0.8 mg/kg adalimumab kellhom rispons pożittivi tal-effikaċja (eż, PASI 75) minn dawk randomizzati għal 0.4 mg/kg eow jew MTX.

**Tabella 27: Riżultati tal-effikaċja tal-psorjasi tal-plakka pedjatrika wara 16-il Ġimgħa**

|                                                                                                                                                                 | <b>MTX<sup>a</sup><br/>N=37</b> | <b>Adalimumab 0.8 mg/kg eow<br/>N=38</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                                                                            | 12 (32.4%)                      | 22 (57.9%)                               |
| PGA: Xejn/minimali <sup>c</sup>                                                                                                                                 | 15 (40.5%)                      | 23 (60.5%)                               |
| <sup>a</sup> MTX = methotrexate<br><sup>b</sup> p=0.027, adalimumab 0.8 mg/kg <i>kontra</i> MTX<br><sup>c</sup> p=0.083, adalimumab 0.8 mg/kg <i>kontra</i> MTX |                                 |                                          |

Il-pazjenti li kisbu PASI 75 u PGA xejn jew minimali kienu irtirati mit-trattament għal 36 ġimgħa u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA mill-inqas 2 gradi). Il-pazjenti mbagħad reġgħu ġew ittrattati b'adalimumab 0.8 mg/kg eow għal 16-il ġimgħa ohra u r-rati ta' rispons li kienu osservati matul it-trattament mill-ġdid kienu simili għall-perjodu double-blind preċedenti: rispons PASI 75 ta' 78.9% (15 minn 19-il suġġett) u PGA xejn jew minimali ta' 52.6% (10 minn 19-il individwu).

Fil-perjodu open-label tal-istudju, ir-rispons xejn jew minimali ta' PASI 75 u PGA nżamm sa 52 ġimgħa ohra bl-ebda sejba ġdida tas-sigurtà.

#### *Hidradenitis suppurativa fl-adolesxenti*

M'hemm l-ebda prova klinika b'adalimumab f'pazjenti adolesxenti b'HS. L-effikaċja ta' adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolesxenti b'HS hija mbassra abbażi tal-effikaċja u r-relazzjoni ta' esponiment u rispons murija f'pazjenti adulti b'HS u l-probabbiltà li ż-żmien tal-marda, il-patofizjoloġija, u l-effetti tas-sustanza attiva huma sostanzjalment simili għal dawk tal-adulti fl-istess livelli ta' esponiment. Is-sigurtà tad-doża rrakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolesxenti b'HS hija bbażata fuq indikazzjoni inkroċjata tal-profil tas-sigurtà ta' adalimumab kemm f'adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriki b'dożi simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

#### *Il-marda Crohn (Crohn's Disease) pedjatrika*

Adalimumab ġie vvalutat fi prova multiċentrika, randomizzata, double-blind imfassla biex tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' induzzjoni u manteniment b'dożi li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (< 40 kg jew ≥ 40 kg) f'192 individwu pedjatriku li għandhom bejn 6 u 17-il sena (inklużi), bil-marda ta' Crohn (CD) li hi moderata sa severa definita bħala punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn Pedjatrika (PCDAI) > 30. F'dawn l-individwi, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluż kortikosteroidi u/jew immunomodulatori) għal CD. L-individwi setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kinux jittolleraw infliximab.

L-individwi kollha rċewew terapija ta' induzzjoni open-label b'doża bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-Linja bażi tagħhom: 160 mg f'Ġimgħa 0 u 80 mg f'Ġimgħa 2 għal individwi ta' ≥ 40 kg, u 80 mg u 40 mg, rispettivament, għal individwi ta' < 40 kg.

F'Ġimgħa 4, l-individwi ġew randomizzati 1:1 fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom ta' dak iż-żmien għal reġimens ta' manteniment b'Doża Baxxa jew b' Doża Standard kif muri f'Tabella 28.

**Tabella 28: Reġimen ta' manteniment**

| <b>Piż tal-Pazjent</b> | <b>Doża baxxa</b> | <b>Doża standard</b> |
|------------------------|-------------------|----------------------|
| < 40 kg                | 10 mg eow         | 20 mg eow            |
| ≥ 40 kg                | 20 mg eow         | 40 mg eow            |

#### *Riżultati tal-effikaċja*

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kien ir-remissjoni klinika f'Ġimgħa 26, definita bħala punteġġ PCDAI ≤ 10.

Ir-rati tar-remissjoni klinika u tar-rispons kliniku (definiti bħala tnaqqis fil-punteġġ PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mil-Linja bażi) huma ppreżentati f'Tabella 29. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori huma ppreżentati f'Tabella 30.

**Tabella 29: Studju CD pedjatriku, remissjoni u rispons kliniku tal-PCDAI**

|                    | <b>Doża standard<br/>40/20 mg eow<br/>N = 93</b> | <b>Doża baxxa<br/>20/10 mg eow<br/>N = 95</b> | <b>valur p*</b> |
|--------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| <b>Ġimgħa 26</b>   |                                                  |                                               |                 |
| Remissjoni klinika | 38.7%                                            | 28.4%                                         | 0.075           |
| Rispons kliniku    | 59.1%                                            | 48.4%                                         | 0.073           |
| <b>Ġimgħa 52</b>   |                                                  |                                               |                 |
| Remissjoni klinika | 33.3%                                            | 23.2%                                         | 0.100           |
| Rispons kliniku    | 41.9%                                            | 28.4%                                         | 0.038           |

\* valur p li huwa paragun tad-Doża Standard kontra d-Doża Baxxa

**Tabella 30: Studju CD pedjatriku, twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori u remissjoni tal-fistula**

|                                                 | <b>Doża<br/>standard 40/20 m<br/>g eow</b> | <b>Doża baxxa<br/>20/10 mg eow</b> | <b>valur p<sup>1</sup></b> |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| <b>Twaqqif tal-kortikosteroidi</b>              | <b>N= 33</b>                               | <b>N=38</b>                        |                            |
| Ġimgħa 26                                       | 84.8%                                      | 65.8%                              | 0.066                      |
| Ġimgħa 52                                       | 69.7%                                      | 60.5%                              | 0.420                      |
| <b>Twaqqif tal-immunomodulatori<sup>2</sup></b> | <b>N=60</b>                                | <b>N=57</b>                        |                            |
| Ġimgħa 52                                       | 30.0%                                      | 29.8%                              | 0.983                      |
| <b>Remissjoni tal-fistula<sup>3</sup></b>       | <b>N=15</b>                                | <b>N=21</b>                        |                            |
| Ġimgħa 26                                       | 46.7%                                      | 38.1%                              | 0.608                      |
| Ġimgħa 52                                       | 40.0%                                      | 23.8%                              | 0.303                      |

<sup>1</sup> valur p li huwa paragun tad-Doża Standard kontra d-Doża Baxxa.

<sup>2</sup> It-terapija bl-immunosuppressanti setgħet tkun imwaqqfa biss f'Ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu jkun issodisfa l-kriterju tar-rispons kliniku

<sup>3</sup> definita bħala l-ġheluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-Linja bażi għal mill-inqas 2 viżiti konsekuttivi wara l-Linja bażi

Żidiet statistikament sinifikanti (titjib) mil-Linja bażi sa Ġimgħa 26 u 52 fl-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem u l-veloċità tat-tul kienu osservati fiż-żewġ gruppi tat-trattament.

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

Mitt pazjent (n=100) mill-Istudju Pedjatriku CD komplew fi studju ta' estensjoni fit-tul 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 skont il-PCDAI.

#### *Kolite ulċerattiva pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi prova multicentrika, randomized, double-blind f'93 pazjent pedjatriku minn età ta' 5 sa 17-il sena b'kolite ulċerattiva li hi minn moderata sa severa (punteġġ Mayo ta' 6 sa 12 b'sottopunteġġ tal-endoskopija ta' 2 sa 3 punti, ikkonfermat b'endoskopju li jinqara ċentralment) li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija konvenzjonali. Bejn wiehed u ieħor 16% tal-pazjenti fl-istudju kellhom trattament anti-TNF preċedenti li ma rnexxiex. Il-pazjenti li rċievew kortikosteroidi fir-reġistrazzjoni thallew inaqqsu ftit ftit it-terapija tagħhom bil-kortikosteroidi wara Ġimgħa 4.

Fil-perjodu ta' induzzjoni tal-istudju, 77 pazjent ġew randomizzati 3: 2 biex jirċievu trattament *double-blind* b'adalimumab b'doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgħa 0 u

Ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) fil-Ġimgħa 2; jew doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgħa 0, placebo f'Ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgħa 2. Iż-żewġ gruppi rċiew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'Ġimgħa 4 u Ġimgħa 6 Wara emenda fid-disinn tal-istudju, is-16-il pazjent li fadal li rreġistraw fil-perjodu ta' induzzjoni rċiew trattament open-label b'adalimumab bid-doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgħa 0 u Ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgħa 2.

Fit-8 Ġimgħa, 62 pazjent li wrew rispons kliniku skont il-Puntegġ Mayo Parzjali (PMS; definit bħala tnaqqis fil-PMS ta'  $\geq 2$  punti u  $\geq 30\%$  mil-Linja bażi) ġew randomizzati b'mod ugwali biex jirċiewu trattament ta' manteniment double-blind b'adalimumab b'doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa (ew), jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (eow). Qabel emenda fid-disinn tal-istudju, 12-il pazjent addizzjonali li wrew rispons kliniku skont il-PMS kienu randomizzati biex jirċiewu placebo iżda ma kinux inkluzi fl-analiżi konfermatorja tal-effikaċja.

Feġġ mill-ġdid tal-marda kien iddefinit bħala zieda fil-PMS ta' mill-inqas 3 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 0 sa 2 f'Ġimgħa 8), mill-inqas 2 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 3 sa 4 f'Ġimgħa 8), jew mill-inqas punt 1 (għal pazjenti b'PMS ta' 5 sa 6 f'Ġimgħa 8).

Il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għal feġġ mill-ġdid tal-marda f'Ġimgħa 12 jew warajha ġew randomizzati biex jirċiewu doża ta' induzzjoni mill-ġdid ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) jew doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) u komplew jirċiewu r-regimen tad-doża ta' manteniment rispettiv tagħhom wara.

#### Riżultati tal-effikaċja

Il-punti tat-tmiem koprimarji tal-istudju kienu remissjoni klinika skont il-PMS (definita bħala  $PMS \leq 2$  u l-ebda sottopuntegġ individwali  $> 1$ ) f'Ġimgħa 8, u remissjoni klinika skont l-FMS (il-Puntegġ Mayo Shih) (definita bħala Puntegġ Mayo ta'  $\leq 2$  u l-ebda sottopuntegġ individwali  $> 1$ ) f'Ġimgħa 52 f'pazjenti li kisbu rispons kliniku skont il-PMS f'Ġimgħa 8.

Ir-rati ta' remissjoni klinika skont il-PMS f'Ġimgħa 8 għal pazjenti f'kull wiehed mill-gruppi ta' induzzjoni ta' adalimumab double-blind huma ppreżentati f'Tabella 31.

**Tabella 31: Remissjoni klinika skont il-PMS wara 8 ġimgħat**

|                    | <b>Adalimumab<sup>a</sup></b><br><b>Massimu ta' 160 mg wara</b><br><b>Ġimgħa 0 / Placebo wara</b><br><b>Ġimgħa 1</b><br>N=30 | <b>Adalimumab<sup>b, c</sup></b><br><b>Massimu ta' 160 mg wara</b><br><b>Ġimgħa 0 u Ġimgħa 1</b><br>N=47 |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remissjoni klinika | 13/30 (43.3%)                                                                                                                | 28/47 (59.6%)                                                                                            |

<sup>a</sup> Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgħa 0, placebo f'Ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgħa 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgħa 0 u f'Ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgħa 2

<sup>c</sup> Mhux inkluzi doża ta' Induzzjoni open-label ta' Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgħa 0 u Ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgħa 2

Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċiew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'Ġimgħa 4 u Ġimgħa 6

Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'Ġimgħa 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punt tat-tmiem

F'Ġimgħa 52, ir-remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgħa 8, ir-rispons kliniku skont l-FMS (iddefinit bħala tnaqqis fil-Puntegġ Mayo ta'  $\geq 3$  punti u ta'  $\geq 30\%$  mil-Linja bażi) f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgħa 8, il-fejqan tal-mukoża (iddefinit bħala sottopuntegġ Mayo bl-endoskopju  $\leq 1$ ) f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgħa 8, remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li

rkadew f'Ġimgħa 8, u l-proporzjon ta' individwi f'remissjoni mingħajr kortikosteroidi skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgħa 8 kienu vvalutati f'pazjenti li rċiew adalimumab bid-dożi ta' manteniment double-blind ta' massimu ta' 40 mg eow (0.6 mg/kg) u ta' massimu ta' 40 mg ew (0.6 mg/kg) (Tabella 32).

**Tabella 32: Riżultati tal-effikaċja f'Ġimgħa 52**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Massimu ta' 40 mg eow<br/>N=31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>Massimu ta' 40 mg ew<br/>N=31</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Remissjoni klinika f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'Ġimgħa 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9/31 (29.0%)                                                     | 14/31 (45.2%)                                                   |
| Rispons kliniku f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'Ġimgħa 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 19/31 (61.3%)                                                    | 21/31 (67.7%)                                                   |
| Fejġan tal-mukoża f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'Ġimgħa 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 12/31 (38.7%)                                                    | 16/31 (51.6%)                                                   |
| Remissjoni klinika f'dawk f'remissjoni skont il-PMS f'Ġimgħa 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9/21 (42.9%)                                                     | 10/22 (45.5%)                                                   |
| Remissjoni mingħajr kortikosteroidi f'Ġimgħa 8<br>Dawk li rrispondew skont il-PMS <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4/13 (30.8%)                                                     | 5/16 (31.3%)                                                    |
| <sup>a</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le<br><sup>b</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa<br><sup>c</sup> F'pazjenti li rċiew kortikosteroidi konkomitanti fil-linja bażi<br>Nota: Pazjenti b'valuri nieqsa f'Ġimgħa 52 jew li ġew randomizzati biex jirċievu trattament ta' induzzjoni mill-ġdid jew ta' manteniment kienu kkunsidrati li ma rrispondewx għall-punti tat-tmiem ta' Ġimgħa 52 |                                                                  |                                                                 |

Il-punti tat-tmiem esploratorji addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu r-rispons kliniku skont l-Indiċi tal-Attività tal-Kolite Ulċerattiva Pedjatrika (PUCAI) (definit bħala tnaqqis fil-PUCAI ta'  $\geq 20$  punt mil-Linja bażi) u remissjoni klinika skont il-PUCAI (definit bħala PUCAI ta'  $< 10$ ) f'Ġimgħa 8 u Ġimgħa 52 (Tabella 33).

**Tabella 33: Riżultati tal-punti tat-tmiem esploratorji skont il-PUCAI**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Ġimgha 8</b>                                                                                        |                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Massimu ta' 160 mg f'<br/>Ġimgha 0 / Placebo<br/>f'Ġimgha 1<br/>N=30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>Massimu ta' 160 mg f'<br/>Ġimgha 0 u Ġimgha 1<br/>N=47</b> |
| Remissjoni klinika skont il-PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10/30 (33.3%)                                                                                          | 22/47 (46.8%)                                                                              |
| Rispons kliniku skont il-PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 15/30 (50.0%)                                                                                          | 32/47 (68.1%)                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Ġimgha 52</b>                                                                                       |                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Adalimumab<sup>d</sup><br/>Massimu ta' 40 mg ew<br/>N=31</b>                                        | <b>Adalimumab<sup>e</sup><br/>Massimu ta' 40 mg ew<br/>N=31</b>                            |
| Remissjoni klinika skont il-PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 14/31 (45.2%)                                                                                          | 18/31 (58.1%)                                                                              |
| f'dawk li rrispondew skont il-PMS f'Ġimgha 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                        |                                                                                            |
| Rispons kliniku skont il-PUCAI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 18/31 (58.1%)                                                                                          | 16/31 (51.6%)                                                                              |
| f'dawk li rrispondew skont il-PMS f'Ġimgha 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                        |                                                                                            |
| <sup>a</sup> Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0, placebo f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2<br><sup>b</sup> Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2<br><sup>c</sup> Mhux inkluzi doża ta' Induzzjoni open-label ta' Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2<br><sup>d</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgha iva u ġimgha le<br><sup>e</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgha<br>Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċievew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'Ġimgha 4 u Ġimgha 6<br>Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'Ġimgha 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punti tat-tmiem<br>Nota 3: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'Ġimgha 52 jew li ġew randomizzati biex jirċievu trattament ta' induzzjoni mill-ġdid jew ta' manteniment kienu kkunsidrati bħala li ma kellhomx rispons għall-punti tat-tmiem għal Ġimgha 52 |                                                                                                        |                                                                                            |

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

#### Kwalità tal-hajja

Ġie osservat titjib klinikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punteggi ta' IMPACT III u tal-Indeboliment fil-Produttività tax-Xogħol u tal-Attivitajiet (WPAI) tal-indokraturi għall-gruppi ttrattati b'adalimumab.

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

#### Uveite pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju randomizzat, double-masked, ikkontrollat ta' 90 pazjent pedjatriku mill-età ta' sentejn jew aktar sa < 18-il sena b'uveite anterjuri mhux infettiva assoċjata ma' JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il ġimgha ta' trattament b'methotrexate. Il-pazjenti rċievew placebo jew 20 mg adalimumab (jekk <30 kg) jew 40 mg

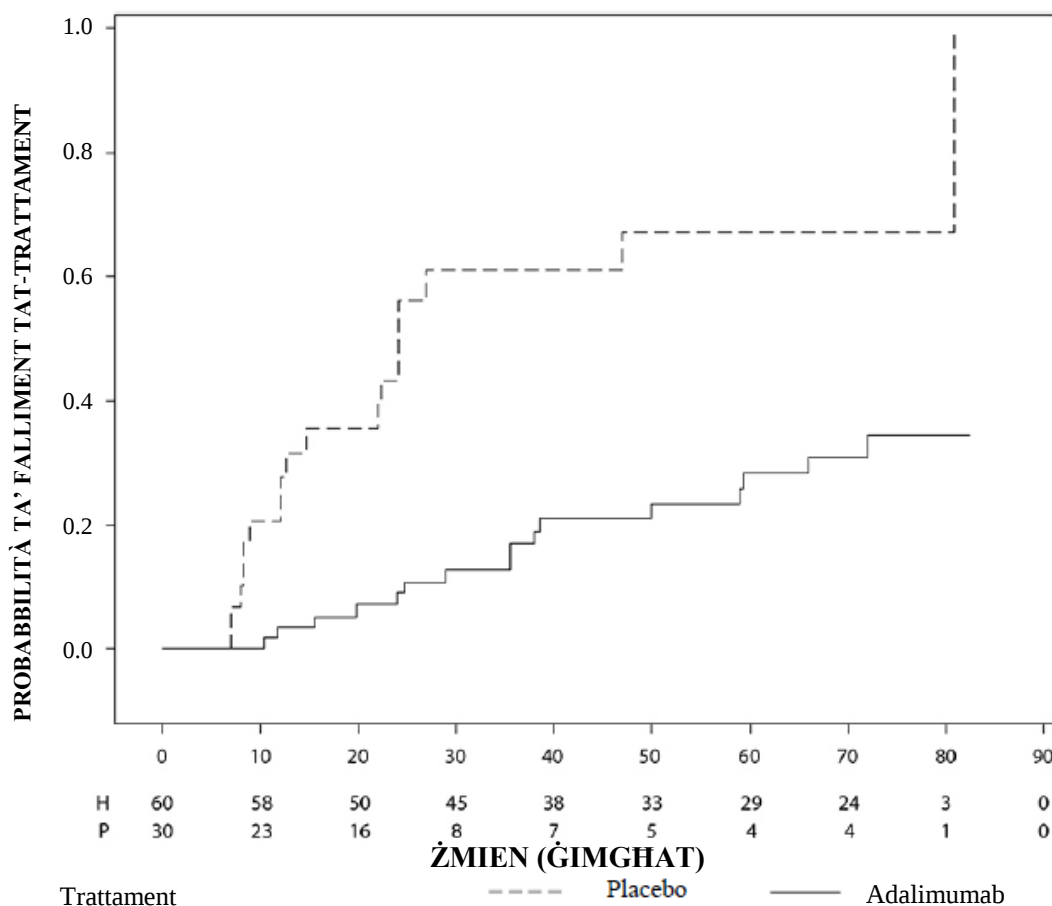
adalimumab (jekk  $\geq 30$  kg) ġimgha iva u ġimgha le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta' methotrexate.

Il-punt tat-tmiem primarju kien “żmien għall-falliment tat-trattament”. Il-kriterji li ddeterminaw il-falliment tat-trattament kienu aggravar jew nuqqas ta' titjib sostnut fl-infjammazzjoni okulari, titjib parzjali bl-iżvilupp ta' komorbiditajiet okulari sostnuti jew aggravar ta' komorbiditajiet okulari, użu mhux permess ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u sospensjoni tat-trattament għal perjodu ta' żmien estiż.

### Rispons kliniku

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti l-ħin għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-placebo (ara Figura 3,  $p < 0.0001$  mit-test tal-log rank). Iż-żmien medjan għall-falliment tat-trattament kien ta' 24.1 ġimghat għal individwi ttrattati bi placebo, filwaqt li ż-żmien medjan għall-falliment tat-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi ttrattati b'adalimumab minhabba li inqas minn nofs dawn l-individwi esperjenzaw 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 tat-trattament fl-istudju pedjatriku tal-uveite**



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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment u distribuzzjoni

Wara l-ghoti 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-seru jintlaħaq madwar 5 ijiem wara li jittiehed. Il-bijodisponibiltà assoluta medja ta' adalimumab stimata minn tliet studji li saru bil-prodott ta' referenza

wara doża taht il-ġilda waħda ta' 40 mg kienet ta' 64%. Wara doži waħdenin meħuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjonijiet kienu proporzjonali għad-doża. Wara doži ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tneħħija 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-faži terminali kienet ta' bejn wieħed u ieħor ġimagħtejn. Il-konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' diversi pazjenti b'artrite rewmatika varjaw minn 31-96% minn dawk fis-seru.

Wara l-ġħoti taht il-ġilda ta' 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti bl-artrite rewmatika (RA) adulti, il-konċentrazzjonijiet minimi fissi medji kienu madwar 5 µg/ml (mingħajr methotrexate konkomitanti) u 8 sa 9 µg/ml (b'methotrexate konkomitanti), rispettivament. Il-livelli minimali fissi fis-seru ta' adalimumab żdiedu bejn wieħed u ieħor proporzjonalment mad-doża wara dożaġġ taht il-ġilda ta' 40 u 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le u kull ġimgħa.

Wara l-ġħoti ta' 24 mg/m<sup>2</sup> (sa massimu ta' 40 mg) taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti b'artrite idjopatika poliartrikulari taż-żgħażaġh (JIA) li kellhom 4 sa 17-il sena, il-konċentrazzjoni medja minima fissa (valuri mkejla minn Ġimgħa 20 sa 48) ta' adalimumab fis-seru kienet ta'  $5.6 \pm 5.6$  µg/ml (102% CV) għal adalimumab mingħajr methotrexate konkomitanti u  $10.9 \pm 5.2$  µg/ml (47.7% CV) b'methotrexate konkomitanti.

F'pazjenti b'JIA poliartrikulari li kellhom bejn 2 sa < 4 snin jew li għandhom min 4 snin 'il fuq u li jiżnu < 15 kg, li ngħataw doża ta' adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup>, il-konċentrazzjonijiet medji minimi fissi ta' adalimumab fis-seru kienu ta'  $6.0 \pm 6.1$  µg/ml (101% CV) għal adalimumab mingħajr methotrexate konkomitanti u  $7.9 \pm 5.6$  µg/ml (71.2% CV) b'methotrexate konkomitanti.

Wara l-ġħoti ta' 24 mg/m<sup>2</sup> (sa massimu ta' 40 mg) taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti b'artrite relatata mal-entesite li kellhom 6 sa 17-il sena, il-konċentrazzjonijiet medji minimi fissi (valuri mkejla f'Ġimgħa 24) ta' adalimumab fis-seru kienu ta'  $8.8 \pm 6.6$  µg/ml għal adalimumab mingħajr methotrexate konkomitanti u  $11.8 \pm 4.3$  µg/ml b'methotrexate konkomitanti.

Wara ġħoti taht il-ġilda ta' 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti adulti bi spondiloartrite assjali mhux radjografika, il-konċentrazzjoni medja ( $\pm$ SD) minima fissa f'Ġimgħa 68 kienet  $8.0 \pm 4.6$  µg/ml.

F'pazjenti adulti bil-psorjasi, il-konċentrazzjoni minima medja fissa kienet ta' 5 µg/ml waqt trattament ta' monoterapija ta; adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Wara l-ġħoti ta' 0.8 mg/kg (massimu ta' 40 mg) taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lil pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika, il-konċentrazzjoni minima medja  $\pm$  SD fissa ta' adalimumab kienet madwar  $7.4 \pm 5.8$  µg/ml (79% CV).

F'pazjenti adulti b'HS, doża ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'80 mg f'Ġimgħa 2 kisbu konċentrazzjonijiet baxxi t'adalimumab fis-seru ta' madwar 7-8 µg/ml f'Ġimgħa 2 u Ġimgħa 4. Il-konċentrazzjoni minima medja fissa f'Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 36 kienet madwar 8 sa 10 µg/ml waqt trattament ta' adalimumab 40 mg kull ġimgħa.

L-esponiment ta' adalimumab f'pazjenti HS adolexxenti kien imbassar permezz ta' mmudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi tal-poolazzjoni abbażi ta' farmakokinetika ta' indikazzjoni inkroċjata f'pazjenti pedjatriċi oħra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika taż-żgħażaġh, marda ta' Crohn pedjatrika, u artrite relatata mal-entesite). L-iskeda rakkomandata ta' dożaġġ ta' HS adolexxenti hija 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Minhabba li l-esponiment għal adalimumab jista' jigi affettwat mid-daqs tal-ġisem, adolexxenti b'piż tal-ġisem oghla u rispons inadegwat jistgħu jibbenefikaw milli jirċievu d-doża rakkomandata għall-adulti ta' 40 mg kull ġimgħa.

F'pazjenti bil-marda ta' Crohn, id-doża tat-tagħbija ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimi fis-seru ta' adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 5.5 µg/ml matul il-perjodu tal-induzzjoni. Doża tat-tagħbija ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimi fis-seru ta'

adalimumab ta' bejn wiehded u ieħor 12 µg/ml matul il-perjodu tal-induzzjoni. F'pazjenti bil-marda ta' Crohn li rċewew doża ta' manteniment ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew osservati livelli minimi medji fissi ta' bejn wiehded u ieħor 7 µg/ml.

F'pazjenti pedjatriċi b'CD li hi moderata sa severa, id-doża tal-induzzjoni ta' adalimumab open-label kienet 160/80 mg jew 80/40 mg f'Ġimgħat 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddeppendi fuq il-cut-off tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'Ġimgħa 4, il-pazjenti ġew randomizzati 1:1 jew għad-doża standard (40/20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) jew doża baxxa (20/10 mg ġimgħa iva u ġimgħa le) fil-gruppi ta' trattament ta' manteniment abbażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. Il-konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-seru milħuqa f'Ġimgħa 4 kienu  $15.7 \pm 6.6$  µg/ml għall-pazjenti ta'  $\geq 40$  kg (160/80 mg) u  $10.6 \pm 6.1$  µg/ml għall-pazjenti ta'  $< 40$  kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti li baqgħu jiehdu t-terapija randomizzata tagħhom, il-konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab f'Ġimgħa 52 kienu  $9.5 \pm 5.6$  µg/ml għall-grupp ta' doża standard u  $3.5 \pm 2.2$  µg/ml għall-grupp ta' doża baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu trattament b'adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża tagħhom żdidet minn ġimgħa iva u ġimgħa le għal reġimen ta' kull ġimgħa, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet fis-seru ta' adalimumab f'Ġimgħa 52 kienet  $15.3 \pm 11.4$  µg/ml (40/20 mg, kull ġimgħa) u  $6.7 \pm 3.5$  µg/ml (20/10 mg, kull ġimgħa).

F'pazjenti li għandhom kolite ulċerattiva, doża tat-tagħbija ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimi fis-seru ta' adalimumab ta' bejn wiehded u ieħor 12 µg/ml matul il-perjodu tal-induzzjoni. F'pazjenti li jbatu mill-kolite ulċerattiva li rċewew doża ta' manteniment ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ġew osservati livelli minimi medji fissi ta' bejn wiehded u ieħor 8 µg/ml.

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

F'pazjenti adulti b'uweite, doża tat-tagħbija ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda minn Ġimgħa 1, irriżultat f' medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wiehded u ieħor 8 sa 10 µg/ml.

L-esponiment ta' adalimumab f'pazjenti b'uweite pedjatrika kien imbassar bl-użu ta' mmudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni bbażata fuq farmakokinetika ta' indikazzjoni inkroċjata f'pazjenti pedjatriċi ohra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika taż-żgħażaġh, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata mal-entesite). M'hemmx data dwar l-esponiment kliniku dwar l-użu ta' doża tat-tagħbija fi tfal  $< 6$  snin. L-esponimenti mbassra jindikaw li fin-nuqqas ta' methotrexate, doża tat-tagħbija tista' twassal għal żieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

L-immudellar u s-simulazzjoni farmakokinetiku tal-popolazzjoni u farmakokinetiku/farmakodinamiku bassar esponiment u effikaċja ta' adalimumab komparabbli f'pazjenti ttrattati 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  $\geq 40$  kg b'CD u UC).

#### Relazzjoni bejn l-esponiment u r-rispons fil-popolazzjoni pedjatrika

Fuq il-baži tad-data tal-prova klinika f'pazjenti b'JIA (pJIA u ERA), giet stabbilita relazzjoni bejn l-esponiment 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 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

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

### Eliminazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-populazzjoni b'data minn aktar minn 1,300 pazjent b'RA wriet xejra lejn tnehhija apparenti oghla ta' adalimumab b'piż tal-ġisem li żdied. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, is-sess u l-età jidhru li għandhom effett minimu fuq it-tnehhija ta' adalimumab. Ġie osservat li l-livelli fis-seru ta' adalimumab hieles (mhux imwahhal ma' antikorpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu.

### Indeboliment epatiku jew renali

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

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-tossiċità waqt l-iżvilupp embrijofetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid fuq xadini cynomolgus b'0, 30 u 100 mg/kg (9-17-il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' ħsara kkaġunata b'adalimumab fuq il-feti. La saru studji karċinogeniċi, u lanqas valutazzjoni standard ta' fertilità u toossiċità wara t-twelid b'adalimumab minhabba n-nuqqas ta' mudelli adegwati għal antikorp b'reattività inkroċjata limitata għal TNF tal-annimali gerriema u l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti fl-annimali gerriema.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride  
Sucrose  
Polysorbate 80  
Ilma għall-injezzjonijiet  
Aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH)  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### **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**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

Siringa mimlija għal-lest jew pinna mimlija għal-lest wahda tista' tinhażen f'temperaturai sa massimu ta' 25 C għal perjodu sa 30-il jum. Is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest għandha tintrema jekk ma tintużax fil-perjodu ta' 30-il jum.

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

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

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.4 ml ġo siringa tal-ħġieġ mimlija għal-lest tat-tip I b'labra fissa ta' 29-gauge, flanġijiet tas-swaba' estiżi u protezzjoni mil-labra, u tapp tal-plaġer (gomma bromobutyl).

Daqsijiet tal-pakkett: 1, 2 jew 6 siringi mimlija għal-lest ippakkjati f'folja tal-PVC/PE, b'1, 2 jew 6 kuxxinett(i) tal-alkoħol.

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

Soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.4 ml f'sistema ta' injezzjoni bbażata fuq il-labra mimlija għal-lest (awtoinjettur) li fiha siringa tal-ħġieġ tat-tip I mimlija għal-lest b'labra fissa ta' 29 gauge u tapp tal-plaġer (lasktu tal-bromobutyl). Il-pinna hija ta' apparat ta' injezzjoni mekkanika għal użu ta' darba, tintrema wara l-użu, tinzamm fl-id.

Daqsijiet tal-pakkett: 1, 2 jew 6 pinen mimlija għal-lest ippakkjati f'folja tal-PVC/PE, b'1, 2 jew 6 kuxxinett (i) tal-alkoħol.

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

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

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

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

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

EU/1/21/1590/001  
EU/1/21/1590/002  
EU/1/21/1590/003

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

EU/1/21/1590/004  
EU/1/21/1590/005  
EU/1/21/1590/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Novembru 2021

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

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

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

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Libmyris 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Syringa waħda mimlija għal-lest ta' doża waħda ta' 0.8 ml fiha 80 mg adalimumab.

Adalimumab huwa antikorp monoklonali uman rikombinanti prodott fiċ-ċelluli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż.

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni għall-injezzjoni ċara u bla kulur.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

#### Artrite reumatika

Libmyris, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat:

- għat-trattament ta' artrite reumatika attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti, meta r-rispons tagħhom għal mediċini antirevmatiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARDs) inkluż methotrexate, ma kienx adegwat.
- għat-trattament ta' artrite reumatika attiva u progressiva severa f'adulti li ma jkunux ingħataw trattament b'methotrexate qabel.

Libmyris jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal methotrexate jew meta t-tkomplija tat-trattament b'methotrexate ma tkunx adattata.

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

#### Psorjasi

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

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' HS (akne inversa) attiva li hi moderata sa severa f'adulti u adolexxenti mill-età ta' 12-il sena b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali ta' HS sistemika (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### Il-marda ta' Crohn

Libmyris huwa indikat għat-trattament tal-marda ta' Crohn attiva li hi moderata sa severa, f'pazjenti adulti, li, minkejja kors ta' terapija shiħ u adegwat li jkunu ngħataw b'kortikosteroidi u/jew immunosoppressant, ma kellhomx rispons; jew m'għandhomx tolleranza għal, jew li jkollhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

### Il-marda ta' Crohn pedjatrika

Libmyris huwa indikat għat-trattament tal-marda ta' Crohn attiva minn li hi moderata sa severa f'pazjenti pedjatriċi (minn età ta' 6 snin) li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali inkluż terapija ta' nutrizzjoni primarja u kortikosteroidi u/jew immunomodulator, jew ma jittollerawx jew għandhom kontraindikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

### Kolite ulċerattiva

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

### Kolite ulċerattiva pedjatrika

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' kolite ulċerattiva li hi attiva moderata sa severa f'pazjenti pedjatriċi (minn età ta' 6 snin) li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali li tinkludi kortikosteroidi u/jew 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew li għandhom intolleranza għal, jew li jkollhom kontraindikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

### Uveite

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' uveite intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għal kortikosteroidi, f'pazjenti li kellhom bżonn użu moderat tal-kortikosteroidi, jew li fihom it-trattament b'kortikosteroidi mhux adattat.

### Uveite pedjatrika

Libmyris huwa indikat għat-trattament ta' uveite anterjuri mhux infettiva kronika pedjatrika f'pazjenti minn età ta' sentejn u aktar li ma kellhomx rispons adegwat għal jew li għandhom intolleranza għal terapija konvenzjonali, jew li fihom it-terapija konvenzjonali mhix adattata.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

It-trattament b'Libmyris għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjożi u fit-trattament ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Libmyris. L-oftalmologi huma rakkomandati biex jikkonsultaw ma' speċjalista adattata qabel ma jinbeda t-trattament b'Libmyris (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti ttrattati b'Libmyris għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ adattat fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Libmyris jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li dan hu adattat, u b'segwitu mediku kif meħtieġ.

Matul it-trattament b'Libmyris, għandhom jiġu ottimizzati terapiji konkomitanti oħra (eż., kortikosteroidi u/jew aġenti immunomodulatorji).

Libmyris huwa disponnibbli biss bħala siringa mimlija lesta ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija lesta ta' 80 mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tamministra Libmyris lil

pazjenti pedjatriċi li jehtiegu inqas minn doża shiĥa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħrajn ta' adalimumab li joffru din l-għażla.

### Pożoloġija

#### Artrite rewmatika

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti adulti b'artrite rewmatika hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Methotrexate għandu jitkompla waqt it-trattament b'Libmyris.

Il-glukortikoidi, is-saliċilati u l-mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs), jew analġeżiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Libmyris. Rigward it-teħid flimkien ma' mediċini antirewmatici li jimmodifikaw il-marda, minbarra methotrexate, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

Fil-monoterapija, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom għal Libmyris 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jistgħu jibbenefikaw minn zieda fid-doża għal 40 mg adalimumab kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Id-data disponibbli tissuggerixxi li normalment, ir-rispons kliniku jintlaħaq fi żmien 12-il ġimgħa ta' trattament. It-tkomplija tat-terapija għandha terġa' tiġi kkunsidrata f'pazjent li ma jirrispondix f'dan il-perjodu ta' żmien.

#### *Psorjasi*

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti adulti hija doża inizjali ta' 80 mg mogħtija taħt il-ġilda, u wara li tgħaddi ġimgħa mid-doża inizjali, għandha tibda tingħata doża ta' 40 mg taħt il-ġilda li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le. Libmyris 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest u/jewpinna mimlija għal-lest huwa disponibbli għad-doża ta' manteniment.

It-tkomplija tat-terapija wara 16-il ġimgħa għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjent li ma jirrispondix f'dan il-perjodu ta' żmien.

Wara 16-il ġimgħa, pazjenti b'rispons mhux adegwat għal Libmyris 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le jista' jibbenefika minn zieda fid-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Il-benefiċċji u r-riskji ta' terapija kontinwa ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid bir-reqqa f'pazjent b'rispons mhux adegwat wara ż-żieda fid-doża (ara sezzjoni 5.1). Jekk jinkiseb rispons adegwat b'40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, id-doża jista' sussegwentement jiġi mnaqqas għal 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Ir-reġimen tad-doża ta' Libmyris rakkomandata għal pazjenti adulti b'HS hija 160 mg inizjalment f'Jum 1 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'jum wieħed jew bħala injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg ġimagħtejn wara f'Jum 15. Ġimagħtejn wara (Jum 29) kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. L-antibijotiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Libmyris jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża prodott tal-ħasil antiseptiku topiku fuq il-leżjonijiet tal-HS tiegħu fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Libmyris.

It-tkomplija tat-terapija wara 12-il ġimgħa għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjent bl-ebda titjib f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

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

#### *Il-marda ta' Crohn*

Ir-reġimen tad-doża ta' induzzjoni ta' Libmyris rakkomandat għal pazjenti adulti b'marda ta' Crohn attiva li hi minn moderata sa severa, huwa ta' 80 mg f'Ġimgħa 0 segwit minn 40 mg f'Ġimgħa 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mgħaġġel, ir-reġimen ta' 160 mg f'Ġimgħa 0 (mogħti bħala żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'jum wieħed jew bħala injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg f'Ġimgħa 2 jinsta' jintuża bl-għarfien li r-riskju ta' avvenimenti avversi huwa oghla waqt l-induzzjoni.

Wara t-trattament tal-induzzjoni, id-doża rakkomandata hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Jew inkella, jekk pazjent ikun waqqaf Libmyris u s-sinjali u s-sintomi tal-marda jergħu jhorġu, Libmyris jista' jerga' jingħata. Ftit hemm esperjenza dwar l-għoti mill-ġdid ta' Libmyris wara li jkunu għaddew aktar minn 8 ġimgħat mill-aħħar doża.

Waqt it-trattament ta' manteniment, il-kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsqa ftit ftit skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

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

Xi pazjenti li ma kellhomx rispons sa Ġimgħa 4 jistgħu jibbenifikaw minn terapija ta' manteniment li titkompla sa Ġimgħa 12. It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'pazjent li ma jirrispondix f'dan il-perjodu ta' żmien.

#### *Kolite ulċerattiva*

Ir-reġimen tad-doża ta' induzzjoni ta' Libmyris rakkomandat għal pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva li hi moderata sa severa huwa 160 mg f'Ġimgħa 0 (mogħti bħala żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'jum wieħed jew bħala injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'Ġimgħa 2. Wara t-trattament tal-induzzjoni, id-doża rakkomandata hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Waqt it-trattament ta' manteniment, il-kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsqa ftit ftit skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

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

Id-data disponibbli tissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jintlaħaq fi żmien 2-8 ġimgħat ta' trattament. It-terapija bi Libmyris m'għandhiex titkompla f'pazjenti li ma jirrispondux f'dan il-perjodu ta' żmien.

#### *Uveite*

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti adulti b'uveite hija doża inizjali ta' 80 mg, segwita minn 40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara d-doża inizjali. Libmyris 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest u/jew pinna mimlija għal-lest huwa disponibbli għad-doża ta' manteniment. Hemm esperjenza limitata fil-bidu tat-trattament b'adalimumab waħdu. It-trattament b'Libmyris jista' jinbeda flimkien ma' kortikosteroidi u/jew ma' agenti oħra immunomodulatorji li mhumiex bijoloġiċi. Kortikosteroidi konkomitanti jistgħu jiġu mnaqqsqa ftit ftit skont il-prattika klinika li jibdedu ġimgħtejn wara li jkun beda t-trattament b'Libmyris.

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

#### 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 jistgħux isiru rakkomandazzjoni fuq id-doża.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Libmyris huwa disponnibbli biss b'hala siringa mimlija lesta ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija lesta ta' 80 mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tamministra Libmyris lil pazjenti pedjatriki li jehtiegu inqas minn doża shiha ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħrajn ta' adalimumab li joffru din l-għażla.

### Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab fi tfal b'età ta' 4-17-il sena ġew stabbiliti għal psorjasi tal-plakka. Id-doża ta' Libmyris rakkomandata hija sa massimu ta' 40 mg kull doża.

### Hidradenitis suppurativa fl-adolessenti (minn età ta' 12-il sena, li jiżnu mill-inqas 30kg)

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

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris hija ta' 80 mg f'Ġimgħa 0 segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda f'Ġimgħa 1 permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

F'pazjenti adolexxenti b'respons mhux adegwat għal Libmyris 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

L-antibijotiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Libmyris jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża prodott tal-ħasil antisettiku topiku fuq il-leżjonijiet tal-HS tiegħu fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Libmyris.

It-tkomplija tat-terapija wara 12-il ġimgħa għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjent bl-ebda titjib f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

Il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament fit-tul kontinwu għandhom jiġu evalwati perġodikament (ara data tal-adulti f'sezzjoni 5.1).

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

### Il-marda ta' Crohn pedjatrika

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti bil-marda ta' Crohn minn età ta' 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 1). Libmyris jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

**Tabella 1: Doża ta' adalimumab għal pazjenti pedjatriki bil-marda ta' Crohn**

| Piż tal-pazjent | Doża tal-induzzjoni                                                                                                                                                            | Doża ta' manteniment li tibda f'Ġimgħa 4* |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| < 40 kg         | • 40 mg f'Ġimgħa 0 and 20 mg f'Ġimgħa 2*<br><br>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-induzzjoni, tista' tintuża d-doża li ġejja:<br>• 80 mg f'Ġimgha 0 and 40 mg f'Ġimgha 2                                                                                                                                                                                |                              |
| ≥ 40 kg | • 80 mg f'Ġimgha 0 and 40 mg f'Ġimgha 2<br><br>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-induzzjoni, tista' tintuża d-doża li ġejja:<br>• 160 mg f'Ġimgha 0 and 80 mg f'Ġimgha 2 | 40 mg ġimgha iva u ġimgha le |

\* Libmyris jiġi biss bhala siringa mimlija għal-lest ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija għal-lest ta' 80 mg. Għalhekk, mhux possibbli li jingħata Libmyris lil pazjenti li jehtiegu inqas minn doża shiħa ta' 40 mg.

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

- ≥ 40 kg: 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le

It-tkomplija tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'individwu li ma jirrispondix sa Ġimgha 12.

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

Libmyris huwa disponnibbli biss bhala siringa mimlija lesta ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija lesta ta' 80 mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tamministra Libmyris lil pazjenti pedjatriċi li jehtiegu inqas minn doża shiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħrajn ta' adalimumab li joffru din l-għażla.

#### Kolite ulċerattiva pedjatrika

Id-doża rakkomandata ta' Libmyris għal pazjenti minn età ta' 6 sa 17-il sena b'kolite ulċerattiva hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 2). Libmyris jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

**Tabella 2. Doża ta' adalimumab għal pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva**

| Piż tal-pazjent | Doża tal-induzzjoni                                                                                                                                                                                                   | Doża ta' manteniment li tibda f'Ġimgha 4* |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| < 40 kg         | • 80 mg f'Ġimgha 0 (mogħtija bhala injezzjoni wahda ta' 80 mg) u<br>• 40 mg f'Ġimgha 2 (mogħtija bhala injezzjoni wahda ta' 40 mg)                                                                                    | • 40 mg ġimgha iva u ġimgha le            |
| ≥ 40 kg         | • 160 mg f'Ġimgha 0 (mogħtija bhala żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'jum wieħed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) u<br>• 80 mg f'Ġimgha 2 (tingħata bhala injezzjoni wahda ta' 80 mg) | • 80 mg ġimgha iva u ġimgha le            |

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

It-tkomplija tat-terapija wara 8 ġimghat għandha tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjenti li ma jurux sinjali ta' rispons f'dan il-perjodu ta' żmien.

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

## Uveite pedjatrika

Id-doża rakomandata ta' Libmyris għal pazjenti pedjatriki b'uveite minn età ta' sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (Tabella 3). Libmyris jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

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

**Tabella 3: Doża ta' adalimumab għal pazjenti pedjatriki b'uveite**

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

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

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

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

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Libmyris jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda. L-istruzzjonijiet shaħ huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif.

Libmyris huwa disponnibbli biss bħala siringa mimlija lesta ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija lesta ta' 80 mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tamministra Libmyris lil pazjenti pedjatriki li jeħtieġu inqas minn doża shiħa ta' 40 mg. Jekk tkun meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħrajn ta' adalimumab li joffru din l-għażla.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

### Trasmissibilità

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

### Infezzjonijiet

Pazjenti li qed jieħdu antagonisti tat-TNF huma suxxettibbli aktar għal infezzjonijiet serji. Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' jżid ir-riskju li tiżviluppa infezzjonijiet. Għalhekk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż it-tuberkulożi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara t-trattament b'Libmyris. Minhabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tieħu sa erba' xhur, il-monitoraġġ għandu jittkompla wkoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandux jinbeda Libmyris sakemm jiġu kkontrollati l-infezzjonijiet. F'pazjenti li kienu esposti għat-tuberkulozi u pazjenti li vvjaġġaw f'żoni ta' riskju għoli ta' tuberkulozi jew mikożji endemiċi bħal histoplasmosis, coccidioidomycosis, jew blastomycosis, ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'Libmyris għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda t-terapija (ara "*Infezzjonijiet opportunistiċi oħra*").

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt it-trattament b'Libmyris għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u għandha ssirilhom evalwazzjoni dijanjostika shiħa. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida jew sepsis, l-għoti ta' Libmyris għandu jitwaqqaf u għandha tingħata terapija adattata antimikrobika jew antifungali sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' adalimumab f'pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfeġġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippredisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi konkomiṡanti.

#### *Infezzjonijiet serji*

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis, ikkawżati minn batterji, mikobatterji, infezzjonijiet fungali invażivi, parassitiċi, virali jew infezzjonijiet opportunistiċi oħra bħal listeriosis, legionellosis u pneumocystis ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew adalimumab.

Infezzjonijiet serji oħra li dehru fi provi kliniċi jinkludu pulmonite, infjammazzjoni fil-kliwi (pyelonephritis), artrite settika u settiċemija. Kienu rrappurtati wkoll dħul fl-isptar jew eżiti fatali assoċjati ma' infezzjonijiet.

#### *Tuberkulozi*

Tuberkulozi, inkluż riattivazzjoni u bidu ġdid ta' tuberkulozi, ġew irrappurtati f'pazjenti li rċievew adalimumab. Ir-rapporti inkludew każijiet ta' tuberkulozi li nstabu fil-pulmun u tuberkulozi li nstabu barra mill-pulmun (jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa).

Qabel tinbeda t-terapija b'Libmyris, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkulozi kemm attiva kif ukoll mhux attiva ("latenti"). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi valutazzjoni medika fid-dettall tal-istorja tal-pazjent ta' tuberkulozi jew esponent preċedenti possibbli għal persuni b'tuberkulozi attiva u terapija immunosoppressiva preċedenti u/jew attwali. Għandhom isiru testijiet adattati tal-iskrinjar (jiġifieri test tal-ġilda għat-tuberkolina u X-ray tas-sider) fil-pazjenti kollha (jistgħu japplikaw rakkomandazzjonijiet lokali). Huwa rakkomandat li t-tweġġ u r-riżultati ta' dawn it-testijiet jitniżżlu fuq il-Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent. Min jagħti l-mediċina huwa mfakkar fir-riskju ta' testijiet tal-ġilda għat-tuberkolina negattivi foloz, speċjalment f'pazjenti li huma morda serjament jew li għandhom immunità kompromessa.

Jekk ikun hemm dijanjożi ta' tuberkulozi attiva, it-terapija b'Libmyris m'għandhiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

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

Jekk ikun hemm suspett ta' tuberkulozi latenti, għandu jiġi kkonsultat tabib li jkun espert fit-trattament tat-tuberkulozi.

Jekk ikun hemm dijanjożi ta' tuberkulozi latenti, għandu jinbeda trattament adattat bi trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulozi qabel il-bidu ta' Libmyris, u f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet lokali.

L-użu ta' trattament profilattiku għal kontra t-tuberkulozi għandu jiġi kkunsidrat ukoll qabel il-bidu ta' Libmyris f'pazjenti b'fatturi ta' riskju diversi jew sinifikanti għat-tuberkulozi minkejja test negattiv għat-tuberkulozi u f'pazjenti li għandhom storja fil-passat ta' tuberkulozi latenti jew attiva li fihom ma jistax jiġi kkonfermat kors ta' trattament adegwat.

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

Il-pazjenti għandhom ikunu jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu parir mediku jekk isehħu sinjali/sintomi li jindikaw infezzjoni tat-tuberkulożi (eż, soġġla persisistenti, telf ta' partijiet tal-gisem li jsiru dgħajfa/tnaqqis fil-piż, deni ta' grad baxx, telqa) waqt jew wara t-terapija b'Libmyris.

#### *Infezzjonijiet opportunistiċi oħra*

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

F'pazjenti li jiżviluppaw is-sinjali u sintomi bħal deni, telqa, telf tal-piż, ixoqq l-għaraq għalihom, soġġla, dispnea u/jew infiltrati fil-pulmun jew mard sistemiku serju ieħor flimkien ma' jew mingħajr xokk, għandha tiġi suspettata infezzjoni fungali invażiva u l-għoti ta' Libmyris għandu jitwaqqaf minnufih. F'dawn il-pazjenti, id-dijanjożi u l-għoti ta' terapija antifungali empirika, għandhom isiru wara konsultazzjoni ma' tabib espert fil-kura ta' pazjenti b'infezzjonijiet fungali invażivi.

#### Riattivazzjoni ta' Epatite B

Sehħet riattivazzjoni ta' epatite B f'pazjenti li kienu qed jirċievu antagonist tat-TNF, inkluż adalimumab, u li jgħorru dan il-virus b'mod kroniku (jiġifieri pożittivi għall-antigen tas-superfiċje). Xi każijiet kellhom riżultat fatali. Qabel ma jinbeda t-trattament b'Libmyris, il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal infezzjoni b'HBV. F'pazjenti li jkollhom test pożittiv għal infezzjoni ta' epatite B, huwa rakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma' tabib espert fit-trattament ta' epatite B.

Persuni li jgħorru l-HBV u li jkollhom bżonn it-trattament b'Libmyris għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni b'HBV attiva matul it-terapija u għal diversi xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hemmx data adegwata disponibbli minn trattament ta' pazjenti li jgħorru l-HBV permezz ta' terapija antivirali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata r-riattivazzjoni tal-HBV. F'pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni tal-HBV, Libmyris għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija antivirali effettiva bi trattament ta' sostenn adattat.

#### Effetti newroloġiċi

Antagonisti tat-TNF inkluż adalimumab ġew assoċjati f'okkażjonijiet rari, ma' bidu għdid jew aggravar ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' marda tat-tnaqqis tal-majelin tas-sistema nervuża ċentrali inkluż sklerożi multipla u newrite ottika, u marda tat-tnaqqis tal-majelin periferali, inkluż sindrome ta' Guillain-Barré. Min jagħti l-medicina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Libmyris fuq pazjenti b'disturbi tan-nuqqas tal-majelin tas-sistema nervuża ċentrali jew periferali b'bidu preeżistenti jew reċenti; jekk jiżviluppa xi wieħed minn dawn id-disturbi għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Libmyris. Hemm assoċjazzjoni magħrufa bejn uveite intermedja u disturbi ta' demijelinazzjoni ċentrali. Għandha ssir evalwazzjoni newroloġika f'pazjenti b'uveite intermedja mhux infettiva qabel il-bidu tat-terapija b'Libmyris u regolarment matul it-trattament biex tivvaluta disturbi ta' nuqqas ta' majelin ċentrali preeżistenti jew li qed jiżviluppaw.

#### Reazzjonijiet allergiċi

Matul il-provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma' adalimumab kienu rari. Reazzjonijiet allergiċi li mhumx serji assoċjati ma' adalimumab ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Waslu rapporti ta' reazzjonijiet allergiċi serji li jinkludu l-anafilassi wara l-għoti ta' adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja oħra, l-għoti ta' Libmyris għandu jitwaqqaf immedjatament u għandha tinbeda terapija adattata.

#### Immunosoppressjoni

Fi studju ta' 64 pazjent b'artrite reumatika li kienu ttrattati b'adalimumab, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' tnaqqis ta' sensitività eċċessiva mdewma, tnaqqis tal-livelli ta' immunoglobuli, jew tibdil fin-numri ta' ċelluli effettwaturi T-, B-, NK-, monoċiti/makrofaġi, u newtrofili.

#### Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Fil-porzjonijiet kkontrollati tal-provi kliniċi ta' antagonisti tat-TNF, ġew osservati aktar każijiet ta' tumuri malinni, inkluż linfoma, fost pazjenti li rċivew anagonist tat-TNF, meta pparagunati ma' pazjenti kkontrollati. Madanakollu, l-okkorrenza kienet rari. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrappurtati każijiet ta' lewkimja f'pazjenti ttrattati b'antagonist tat-TNF. Hemm sfond ta' riskju miżjud ta' linfoma u lewkimja f'pazjenti b'artrite reumatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv hafna, li jikkomplica l-istima tar-riskju. Mill-ġharfien attwali, ma jistax jiġi eskluż riskju possibbli għall-iżvilupp ta' linfomi, lewkimja u tumuri malinni oħra f'pazjenti ttrattati b'antagonist tat-TNF.

Ġew irrappurtati tumuri malinni, xi wħud fatali, fit-tfal, fl-adolesxenti, u f'adulti żgħar (sa 22 sena) ittrattati b'antagonisti tat-TNF (bidu tat-terapija f'età ta' ≤18 il-sena), li jinkludu adalimumab wara li tqiegħed fuq is-suq. Bejn wieħed u ieħor nofs il-każijiet kienu linfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jirrappreżentaw varjetà ta' tumuri malinni differenti u kienu jinkludu tumuri malinni rari li normalment jiġu assoċjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax jiġi eskluż riskju għall-iżvilupp ta' tumuri malinni fit-tfal u fl-adolesxenti ttrattati b'antagonisti tat-TNF.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' linfoma taċ-ċellula T epatosplenika f'pazjenti trattati b'adalimumab. Din it-tip rari ta' linfoma taċ-ċellula T hi marda bi progress aggressiv hafna u ġeneralment tkun fatali. Xi wħud min dawn il-linfomi taċ-ċellula T epatospleniċi b'adalimumab seħħew f'pazjenti adulti żgħar fuq trattament konkomitanti b'azathioprine jew 6-mercaptopurine użati għal mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali bil-kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u Libmyris għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa linfoma taċ-ċellula T epatosplenika f'pazjenti ttrattati b'Libmyris (ara sezzjoni 4.8).

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew li fihom jitkompla t-trattament b'adalimumab wara l-iżvilupp ta' tumur malinn. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra t-trattament b'Libmyris ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti kollha, u b'mod speċjali l-pazjenti li jkollhom storja medika ta' terapija immunosoppressanti estensiva jew pazjenti bil-psorjasi li jkollhom storja ta' trattament PUVA għandhom jiġu eżaminati qabel u waqt it-trattament b'Libmyris għall-preżenza ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma. Melanoma u karċinoma taċ-ċelluli Merkel kienu wkoll irrappurtati f'pazjenti ttrattati bl-antagonisti tat-TNF inkluż adalimumab (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' antagonist ieħor tat-TNF, infliximab, f'pazjenti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-ġhonq, f'pazjenti ttrattati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kkontrollati. Il-pazjenti kollha kellhom storja medika ta' tipjip qawwi. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod aktar attent meta jintuża kwalukwe antagonist tat-TNF f'pazjenti b'COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju miżjud ta' tumur malinn minhabba li jpejpu hafna.

Bid-data kurrenti, mhuix magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jinfluwenzax ir-riskju li tiżviluppa displasja jew kanċer tal-kolon. Il-pazjenti kollha b'kolite ulċerattiva u li għandhom riskju miżjud li jkollhom displasja jew karċinoma tal-kolon (pereżempju, pazjenti li kellhom kolite ulċerattiva għal tul ta' żmien, jew kolangite bi sklerożi primarja), jew dawk bi storja preċedenti ta' displasja jew karċinoma tal-kolon, għandhom jiġu skrinjati għal displasja f'intervalli regolari qabel it-terapija u matul iż-żmien tal-marda tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsiji skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali.

## Reazzjonijiet ematoloġiċi

Ġew irrappurtati rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika b'antagonisti tat-TNF. Ġew irrappurtati effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż. tromboċitopenja, lewkopenja) b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika immedjata jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw diskrażji tad-demem (eż. deni persistenti, tbengil, ħruġ ta' demm, sforija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Libmyris. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-terapija b'Libmyris f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom anormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

## Tilqim

Fi studju f'226 individwu adult b'artrite reumatika u li kienu ttrattati b'adalimumab jew bil-placebo, ġew osservati risponsi simili tal-antikorpi għall-vaċċin standard 23-valenti pnemokokkali u t-tilqma tal-virus trivalenti tal-influwenza. M'hemm l-ebda data disponibbli dwar it-trażmissjoni sekondarja tal-infezzjoni permezz ta' vaċċini ħajjin f'pazjenti li rċiew adalimumab.

Hu rrakomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jieħdu l-immunizzazzjonijiet kollha skont il-linji gwida attwali tal-immunizzazzjoni qabel il-bidu tat-terapija b'Libmyris.

Pazjenti li jkunu qegħdin fuq Libmyris jistgħu jirċievu tilqim f'daqqa, minbarra vaċċini ħajjin. L-ġhoti ta' vaċċini ħajjin (eż. vaċċin 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 tat-TNF ieħor, ġie osservat li l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva marret għall-aġar, u li minhabba l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva żdiedu l-imwiet. Każijiet ta' fejn l-insuffiċjenza tal-qalb kongestiva marret għall-aġar ġew irrappurtati ukoll f'pazjenti li rċiew adalimumab. Libmyris għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb ħafifa (NYHA klassi I/II). Libmyris huwa kontraindikata f'insuffiċjenza tal-qalb li hi minn moderata sa severa (ara sezzjoni 4.3). It-trattament b'Libmyris għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda jew li jiggravaw ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva.

## Proċessi awtoimmuni

It-trattament b'Libmyris jista' jirriżulta fil-formazzjoni ta' antikorpi awtoimmuni. L-impatt tat-trattament b'adalimumab fit-tul fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmuni mhuwiex magħruf. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw sindrome li jixbaħ lil-lupus wara li t-trattament b'Libmyris, u jkun pożittiv għall-antikorpi kontra DNA li hi double stranded, m'għandux jingħata aktar trattament b'Libmyris (ara sezzjoni 4.8).

## L-ġhoti fl-istess hin ta' DMARDS bijoloġiċi jew ta' antagonisti tat-TNF

Fi studji kliniċi fejn intużaw flimkien anakinra u antagonist ieħor tat-TNF, etanercept, ġew osservati infezzjonijiet serji, u ma kienx hemm żieda ta' xi benefiċċju kliniku meta pparagunat ma' etanercept waħdu. Minhabba n-natura tal-effetti avversi li ġew osservati bit-terapija kombinata ta' etanercept u anakinra, jistgħu jirriżultaw ukoll tossiċitajiet simili mill-kombinazzjoni ta' anakinra u antagonisti tat-TNF oħra. Għalhekk, l-ġhoti flimkien ta' adalimumab u anakinra mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ta' adalimumab ma' DMARDS bijoloġiċi oħra (eż. anakinra u abatacept) jew antagonisti tat-TNF oħra mhux rakkomandat fuq bażi ta' żieda possibbli fir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet serji u interazzjonijiet oħra ta' potenzjal farmakoloġiku (ara sezzjoni 4.5).

## Kirurgija

Hemm esperjenza tas-sigurtà limitata ta' proċeduri kirurġiċi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab. Jekk tkun ippjanata proċedura kirurġika, il-half life twila ta' adalimumab għandha tiġi kkunsidrata. Pazjent li jkollu bżonn kirurġija waqt li jkun fuq Libmyris, għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu l-azzjonijiet adattati. Hemm esperjenza tas-sigurtà limitata f'pazjenti li ssirihom artroplastija waqt li jirċievu adalimumab.

#### Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

Il-fatt li ma jkunx hemm rispons għat-trattament għall-marda ta' Crohn jista' jindika l-preżenza ta' kostrizzjoni fibrotika fissi li tista' tehtiegħ trattament kirurġiku. Id-data disponibbli tissuggerixxi li adalimumab ma jaggravax jew jikkawża kostrizzjonijiet.

#### Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji fost individwi ttrattati b'adalimumab ta' età ta' aktar minn 65 sena (3.7%), kienet akbar għolja minn dawk taht l-età ta' 65 sena (1.5%). Xi whud minn dawn kellhom riżultat fatali. Għandha tingħata attenzjoni partikolari rigward ir-riskju ta' infezzjonijiet meta jiġu ttrattati l-anzjani.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ara "Tilqim" hawn fuq.

#### Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 0.8ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti bl-artrite reumatika, b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh u bl-artrite psorjatika li kienu qed jieħdu adalimumab bħala monoterapija, kif ukoll f'dawk li kienu qed jieħdu methotrexate konkomitanti. Il-formazzjoni ta' antikorpi kienet iktar baxxa meta adalimumab ingħata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat mal-użu ta' monoterapija. L-ghoti ta' adalimumab mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta' antikorpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

Il-kombinazzjoni ta' adalimumab u anakinra mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4 "L-ghoti fl-istess hin ta' DMARDS bijoloġiċi jew ta' antagonisti tat-TNF").

Il-kombinazzjoni ta' adalimumab u abatacept mhix rakkomandata (ara sezzjoni 4.4 "L-ghoti fl-istess hin ta' DMARDS bijoloġiċi jew ta' antagonisti tat-TNF").

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw l-użu ta' kontraċettiv adegwat biex jevitaw it-tqala u jibqgħu jużawh għal mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament b'Libmyris.

#### Tqala

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

F'registru ta' koorti prospettiv, ġew irregistrati 257 mara b'artrite reumatika (RA) jew bil-marda ta' Crohn (CD) ittrattati b'adalimumab għall-inqas matul l-ewwel trimestru u 120 mara b'RA jew CD mhux ittrattati b'adalimumab. Il-punt ta' tmiem primarju kien il-prevalenza mat-twelid ta' difetti maġġuri mat-twelid. Ir-rata ta' tqaliet li jintemmu b'mill-inqas tarbija tat-twelid ħajja waħda b'difett maġġuri mat-twelid kienet 6/69 (8.7%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b'RA u 5/74 (6.8%) fin-nisa mhux ittrattati b'RA (OR mhux aġġustata 1.31, 95% CI 0.38-4.52) u 16/152 (10.5%) fin-nisa ttrattati b'adalimumab b'CD u 3/32 (9.4%) fin-nisa mhux ittrattati b'CD (OR mhux 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 ttrattati b'adalimumab u nisa mhux ittrattati b'adalimumab għall-punti tat-tmiem sekondarji aborti spontanji, difetti minuri mat-twelid, twelid qabel iż-żmien, daqs mat-twelid u infezzjonijiet serji jew opportunistiċi u ebda mewt mat-twelid jew tumor malinn ma ġie rrapportat. L-interpretazzjoni tad-data jista' jkollha impatt minhabba limitazzjonijiet metodoloġiċi tal-istudju, inkluż daqs tal-kampjun żgħir u disinn mhux randomizzat.

Fi studju dwar it-tossiċità fl-iżvilupp li sar fix-xadini, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità fl-omm, fl-embrijun jew ta' teratoġenicità. Data preklinika dwar it-tossiċità ta' adalimumab wara t-twelid mhux disponibbli (ara sezzjoni 5.3).

Minhabba l-inibizzjoni tiegħu ma' t-TNF $\alpha$ , adalimumab mogħti waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali fit-tarbija tat-twelid. Adalimumab għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk dan ikun meħtieġ b'mod ċar.

Adalimumab jista' jaqşam il-plaċenta għal ġos-serum ta' trabi mwielda min-nisa li kienu trattati b'adalimumab waqt it-tqala. Konsegwentement, dawn it-trabi jista' jkollhom riskju akbar għal infezzjoni. L-ghoti ta' vaċċini ħajjin (eż., vaċċin tal-BCG) lil trabi esposti għal adalimumab *fl-utru* mhux rakkomandat sa 5 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' adalimumab tal-omm waqt it-tqala.

### Treddigh

Informazzjoni limitata mil-letteratura ppubblikata tindika li adalimumab jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet baxxi ħafna bil-preżenza ta' adalimumab fil-ħalib tal-bniedem f'konċentrazzjonijiet ta' 0.1% sa 1% tal-livell tas-seru maternali. Meta jingħata mil-ħalq, il-proteini tal-immunoglobulina G jgħaddu minn proteoliżi intestinali u għandhom bijodisponibilità baxxa. Mhu antiċipat ebda effett fuq trabi tat-twelid/trabi mredġha. Konsegwentement, Libmyris jista' jintuża waqt it-treddigh.

### Fertilità

M'hemmx data preklinika disponibbli dwar l-effetti tal-fertilità ta' adalimumab.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Libmyris jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm vertigo u indeboliment fil-vista wara l-ghoti ta' Libmyris (ara sezzjoni 4.8).

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Libmyris ġie studjat f'9,506 pazjenti fi provi pivotali kkontrollati u open-label li damu sa 60 xahar jew aktar. Dawn il-provi inkludew pazjenti bl-artrite reumatika b'mard għal żmien qasir u fit-tul, artrite idjopatika taż-żgħażaġh (artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh u artrite relatata mal-entesite) kif ukoll spondiloartrite assjali (AS u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS), artrite psorjatika, marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva, psorjasi, HS u uveitis. L-istudji kkontrollati pivotali involvew 6,089 pazjent li rċievew adalimumab u 3,801 pazjent li rċievew il-plaċebo jew komparatur attiv matul il-perjodu kkontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqqfu t-trattament minhabba avvenimenti avversi waqt il-porzjon double-blind u kkontrollat tal-istudji pivotali kien 5.9% għal pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab u 5.4% għal pazjenti ttrattati bil-kontroll.

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nażofaringite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju u sinużite), reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (eritema, ħakk, emorraġija, uġiġħ jew nefħa), uġiġħ ta' ras u uġiġħ muskoluskeletroiku.

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji għal adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jaffettwaw is-sistema immuni u l-użu tagħhom jista' jaffettwa d-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kanċer. Infezzjonijiet fatali u ta' periklu għall-ħajja, (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), riattivazzjoni tal-HBV u diversi tumuri malinni (li jinkludu lewkimja, linfoma u HSTCL) ġew irrappurtati ukoll bl-użu ta' adalimumab.

Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet serji ematologiċi, newrologiċi u awtoimmuni. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenja, anemija aplastika, avvenimenti li jaffettwaw il-majelin b'mod ċentrali u periferali u rapporti ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma' lupus u s-sindrome ta' Stevens-Johnson.

#### Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, l-avvenimenti avversi f'pazjenti pedjatriċi kellhom frekwenza u tip simili għal dawk li dehru f'pazjenti adulti.

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li jmiss ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza li ġejja minn provi kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u hija murija skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza f'Tabella 4 hawn taħt: 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 magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull raggruppament ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serju l-ewwel sal-inqas serju. Ġiet inkluża l-oġġla frekwenza li dehret fost id-diversi indikazzjonijiet. Fil-każijiet fejn hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8, tidher asterisk (\*) fil-kolonna tal-SOC.

**Tabella 4: Effetti mhux mixtieqa**

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi   | Frekwenza    | Reazzjoni Avversa                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet* | Komuni ħafna | Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju (li jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' isfel u fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, pulmonite, sinużite, farinigitte, nażofaringite u herpes virali b'pulmonite). |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organ                                            | Frekwenza    | Reazzjoni Avversa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | Komuni       | Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, kandidjażi u influwenza),<br>Infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite virali),<br>Infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu paronikja (infjammazzjoni fit-tessuti tal-ġilda madwar id-difer), ċellulite, impetigini, fawxite nekrotizzanti u herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin),<br>Infezzjonijiet fil-widnejn;<br>Infezzjonijiet orali (li jinkludu herpes simplex, herpes orali u infezzjonijiet tas-snien),<br>Infezzjonijiet fl-apparat riproduttiv (li jinkludu infezzjoni mikotika vulvovaginali),<br>Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (li jinkludu infezzjoni fil-kliewi u fis-sistema urinarka tan-naħa ta' fuq),<br>Infezzjonijiet fungali,<br>Infezzjonijiet fil-ġogi |
|                                                                             | Mhux komuni  | Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali),<br>Infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkulożi (li jinkludu coccidioidomycosis, histoplasmosis u infezzjoni tal-mycobacterium ta' kumpless avju ( <i>mycobacterium avium complex</i> )),<br>Infezzjonijiet tal-batterji,<br>Infezzjonijiet fl-ġhajnejn,<br>Divertikulite <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi) | Komuni       | Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma taċ-ċellula bażali ( <i>basal</i> ) u karċinoma taċ-ċellula skwamuża ( <i>squamous</i> )),<br>Neoplażma beninna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                             | Mhux komuni  | Limfoma**,<br>Neoplażma fl-organi solidi (li tinkludi kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde),<br>Melanoma**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                             | Rari         | Lewkimja <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                             | Mhux magħruf | Limfoma taċ-ċellula T epatosplenika <sup>1)</sup> ,<br>Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika) <sup>1)</sup> , sarkoma ta' Kaposi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*                                 | Komuni ħafna | Lewkopenja (li tinkludi newtropenja u agranuloċitożi),<br>Anemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                             | Komuni       | Lewkoċitoż,<br>Tromboċitopenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                             | Mhux komuni  | Purpura tromboċitopenika idjopatika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                             | Rari         | Panċitopenja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Disturbi fis-sistema immuni*                                                | Komuni       | Sensittività eċċessiva,<br>Allergiji (li jinkludu l-allergija assoċjata mal-istaġuni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                             | Mhux komuni  | Sarkojdożi <sup>1)</sup> ,<br>Vaskulite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                             | Rari         | Anafilassi <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                             | Komuni ħafna | Żieda fil-lipidi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organj               | Frekwenza    | Reazzjoni Avversa                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni        | Komuni       | Ipokalmija,<br>Żieda fl-aċidu uriku,<br>Sodium fid-demm anormali,<br>Ipokalcemija,<br>Iperglicemija,<br>Ipofosfatemija,<br>Deidratazzjoni                     |
| Disturbi psikjatriċi                            | Komuni       | Tibdil fil-burdata (li jinkludi dipressjoni),<br>Ansjetà,<br>Insomnja                                                                                         |
| Disturbi fis-sistema nervuża*                   | Komuni ħafna | Ugħigh ta' ras                                                                                                                                                |
|                                                 | Komuni       | Paresteżija (li tinkludi ipoesteżija),<br>Emigranja,<br>Tagħfis fuq l-għerq tan-nerv                                                                          |
|                                                 | Mhux komuni  | Aċċident ċerebrovaskulari <sup>1)</sup> ,<br>Rogħda,<br>Newropatija                                                                                           |
|                                                 | Rari         | Sklerożi multipla,<br>Disturbi li jaffettwaw il-majelin (eż. newrite fl-għajnejn, sindrome ta' Guillain-Barré) <sup>1)</sup>                                  |
| Disturbi fl-għajnejn                            | Komuni       | Indeboliment tal-vista,<br>Konguntivite,<br>Blefarite,<br>Nefha fl-għajnejn                                                                                   |
|                                                 | Mhux komuni  | Diplopja (Viżjoni doppja)                                                                                                                                     |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika  | Komuni       | Vertigni (vertigo)                                                                                                                                            |
|                                                 | Mhux komuni  | Telf tas-smigh,<br>Tinnitu                                                                                                                                    |
| Disturbi fil-qalb*                              | Komuni       | Takikardija                                                                                                                                                   |
|                                                 | Mhux komuni  | Infart mijokardiku <sup>1)</sup> ,<br>Arritmija,<br>Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva                                                                         |
|                                                 | Rari         | Attakk tal-qalb                                                                                                                                               |
| Disturbi vaskulari                              | Komuni       | Ipertensjoni,<br>Fwawar,<br>Ematoma                                                                                                                           |
|                                                 | Mhux komuni  | Anewriżma tal-aorta,<br>Okkluzjoni arterjali vaskulari,<br>Tromboflebite                                                                                      |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali* | Komuni       | Ażma,<br>Dispnea,<br>Sogħla                                                                                                                                   |
|                                                 | Mhux komuni  | Emboliżmu fil-pulmun <sup>1)</sup> ,<br>Mard interstizjali tal-pulmun,<br>Mard pulmonari ostruttiv kroniku,<br>Pulmonite,<br>Effużjoni plewrali <sup>1)</sup> |
|                                                 | Rari         | Fibrożi tal-pulmun <sup>1)</sup>                                                                                                                              |

| <b>Sistema tal-Klassifika tal-Organj</b>              | <b>Frekwenza</b> | <b>Reazzjoni Avversa</b>                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi gastro-intestinali                           | Komuni ħafna     | Uġiġħ addominali, Nawsja u rimettar                                                                                                                                                                                                            |
|                                                       | Komuni           | Emorraġija gastrointestinali, Dispepsja, Mard ta' refluss gastroesofagali Sindrome ta' sikka                                                                                                                                                   |
|                                                       | Mhux komuni      | Pankreatite, Disfaġja, Edema fil-wiċċ                                                                                                                                                                                                          |
|                                                       | Rari             | Perforazzjoni tal-imsaren <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara*                     | Komuni ħafna     | Żieda fl-eżimi tal-fwied                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                       | Mhux komuni      | Koleċistite u kolelitjażi, Steatożi tal-fwied, Żieda fil-bilirubina                                                                                                                                                                            |
|                                                       | Rari             | Epatite, Riattivazzjoni tal-epatite B <sup>1)</sup> , Epatite awtoimmuni <sup>1)</sup>                                                                                                                                                         |
|                                                       | Mhux magħruf     | Insuffiċjenza tal-fwied <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                          |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda    | Komuni ħafna     | Raxx (li jinkludi raxx esfoljattiv)                                                                                                                                                                                                            |
|                                                       | Komuni           | Aggravar jew bidu ġdid ta' psorjażi (li jinkludu psorjażi tat tip pustulari palmoplantari) <sup>1)</sup> , Urtikarja, Tbenġil (li jinkludi l-purpura), Dermatite (li tinkludi l-ekżema), Onikoklażi, Iperidrozi, Alopeċja <sup>1)</sup> , Ħakk |
|                                                       | Mhux komuni      | Għaraq billejl, Ċikatriċi (marki fuq il-ġilda)                                                                                                                                                                                                 |
|                                                       | Rari             | Eritema multiforme <sup>1)</sup> , Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , Anġjoedema <sup>1)</sup> , Vaskulite tal-ġilda <sup>1)</sup> , Reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda <sup>1)</sup>                                                 |
|                                                       | Mhux magħruf     | Aggravar tas-sintomi tad-dermatomijozite <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                         |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni ħafna     | Uġiġħ muskoluskelettriku                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                       | Komuni           | Spazmi fil-muskoli (li jinkludu żieda fil-livell tal-kreatina fosfokinażi fid-demm)                                                                                                                                                            |
|                                                       | Mhux komuni      | Rabdomijolizi, Lupus erythematosus sistemiku                                                                                                                                                                                                   |
|                                                       | Rari             | Sindrome bħal ta' lupus <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                          |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka            | Komuni           | Indeboliment renali, Ematurja                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                       | Mhux komuni      | Nokturja                                                                                                                                                                                                                                       |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider         | Mhux komuni      | Disfunzjoni erettile                                                                                                                                                                                                                           |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                              | Frekwenza    | Reazzjoni Avversa                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata*        | Komuni ħafna | Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fis-sit tal-injezzjoni)                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | Komuni       | Ugħigh fis-sider, Edema, Deni <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                | Mhux komuni  | Infjammazzjoni                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Investigazzjonijiet*                                           | Komuni       | Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demem u fil-ħruġ tad-demem (li jinkludu hin imtawwal ta' tromboplastina parzjali attivata),<br>Test pożittiv tal-awtoantikorpi (li jinkludi antikorp tad-DNA li huwa double stranded),<br>Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demem |
|                                                                | Mhux magħruf | Żieda fil-piż <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                        |
| Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura | Komuni       | Fejqa li jieh u 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

<sup>1)</sup> jinkludu data minn rapport spontanji

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

### Hidradenitis suppurativa

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

### Uveite

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

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

Fil-provi pivotali kkontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, 12.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab żviluppaw reazzjonijiet fil-sit tal-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorraġija, ugħigh 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-sit tal-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-teħid tal-prodott mediċinali.

#### *Infezzjonijiet*

Fil-provi pivotali kkontrollati li saru fl-adulti u fit-tfal, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' 1.51 għal kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti li kienu ttrattati b'adalimumab, u 1.46 għal kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti ttrattati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu

jikkonsistu primarjament f'nażofaringite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, u sinużite. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew fuq adalimumab wara li għadditilhom l-infezzjoni.

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

Fi studji kkontrollati u open-label b'adalimumab fl-adulti u fit-tfal, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li għaw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkulożi (inklużi lokalitajiet miljari u ekstrapulmonari) u infezzjonijiet opportunistiċi invażivi (eż. histoplasmosis mifruxa jew barra l-pulmun, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, kandidjażi, aspergillożi u listeriosis). Hafna mill-każijiet ta' tuberkulożi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta nbdiel it-terapija u jistgħu jirriflettu l-aggravar tal-marda latenti.

#### *Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi*

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

Matul il-porzjonijiet ikkontrollati ta' provi pivotali ta' adalimumab fl-adulti li damu mill-inqas 12-il ġimgħa f'pazjenti b'artrite reumatika attiva li hi minn moderata sa severa, AS, spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorjasi, HS, marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva u uveite, ġew osservati tumuri malinni, minbarra linfoma u kanċer tal-ġilda mhux melanoma, b'rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 6.8 (4.4, 10.5) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost il-5,291 pazjent ittrattati b'adalimumab *kontra* rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost it-3,444 pazjent tal-kontroll (it-tul medjan tat-trattament kien 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti ttrattati bil-kontroll). Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' kanċers tal-ġilda li mhumieq melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 3.2 (1.3, 7.6) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti tal-kontroll. Minn dawn il-kanċers tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinomi biċ-ċelluli skwamużi b'rati (95% intervall ta' kunfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti tal-kontroll. Ir-rata (95% intervall ta' kunfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) għal kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti tal-kontroll.

Meta jiġu kkombinati l-porzjonijiet ikkontrollati ta' dawn il-provi u studji ta' estensjoni open-label li għaddejjin u mitmuma b'tul medjan ta' madwar 3.3 snin inkluż 6,427 pazjent u aktar minn 26,439 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata osservata ta' tumuri malinni, minbarra linfoma u kanċers tal-ġilda mhux melanoma hija madwar 8.5 għal kull 1,000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċers tal-ġilda li mhumieq melanoma hija ta' bejn wieħed u ieħor 9.6 għal kull 1,000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u ieħor 1.3 kull 1,000 sena ta' pazjent.

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003 sa Diċembru 2010, l-aktar f'pazjenti b'artrite reumatika, ir-rata rappurtata b'mod spontanju ta' tumuri malinni hija ta' madwar 2.7 għal kull 1,000 sena ta' trattament tal-pazjenti. Ir-rati rappurtati b'mod spontanju ta' kanċers tal-ġilda li mhumieq melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u ieħor 0.2 u 0.3 għal kull 1,000 sena ta' trattament tal-pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

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

### *Awtoantikorpi*

Il-pazjenti kellhom kampjuni tas-seru ttestjati għal awtoantikorpi f'punti ta' żmien multipli fi studji tal-artrite reumatika I – V. F'dawn il-provi, 11.9% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 8.1% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll li kellhom titres tal-antikorpi antinukleari fil-linja bażi negattivi rrappurtaw titres pożittivi f'Ġimgha 24. Żewġ pazjenti minn 3,441 li kienu ttrattati b'adalimumab fl-istudji kollha tal-artrite reumatika u tal-artrite psorjatika żviluppaw sinjali kliniċi li jindikaw bidu ta' sindrome li jixbah lil-lupus. Il-pazjenti marru għall-aħjar wara li twaqqfet it-terapija. L-ebda pazjent ma żviluppa nefrite tal-lupus jew sintomi tas-sistema nervuża ċentrali.

### *Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara*

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bl-artrite reumatika u artrite psorjatika fejn it-tul tal-perjodu ta' kontroll varja minn 4 sa 104 ġimghat, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  fi 3.7% ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.6% ta' pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bl-artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh li kellhom 4 sa 17-il sena u bl-artrite relatata mal-entesite li kellhom 6 sa 17-il sena, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  f'6.1% ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.3% ta' pazjenti ttrattati bil-kontroll. Hafna miż-żidiet fl-ALT sehhew bl-użu konkomitanti ma' methotrexate. Ma kien hemm l-ebda żieda fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh li kellhom minn 2 sa <4 snin.

Fi provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn u b'kolite ulċerattiva b'perjodu ta' kontroll li jvarja minn 4 sa 52 ġimgha, żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  sehhew f'0.9% ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.9% ta' pazjenti ttrattati b'kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn pedjatrika li evalwat l-effikaċġa u s-sigurtà ta' żewġ regiments ta' doża ta' manteniment aġġustata skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-induzzjoni aġġustata skont il-piż tal-ġisem sa 52 ġimgha ta' trattament, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  fi 2.6% (5/192) tal-pazjenti li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosoppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-provi kkontrollati ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka b'tul ta' perjodu ta' kontroll li varja minn 12 sa 24 ġimgha, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Ma sehhew ebda żieda fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (doži inizjali ta' 160 mg f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2, segwiti minn 40 mg kull ġimgha li jibdw f'Ġimgha 4), f'pazjenti b'HS b'tul tal-perjodu ta' kontroll li varja minn 12 sa 16-il ġimgha, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (doži inizjali ta' 80 mg f'Ġimgha 0 segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le li tibda f'Ġimgha 1) f'pazjenti adulti b'uverte sa 80 ġimgha b'esponiment medjan ta' 166.5 jiem u 105.0 jiem f'pazjenti ttrattati b'adalimumab u pazjenti ttrattati bil-kontroll, rispettivament, sehhew żidiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  f'2.4% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 2.4% tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova kkontrollata ta' Fażi 3 ta' adalimumab f'pazjenti b'kolite ulċerattiva pedjatrika (N=93) li evalwat l-effikaċġa u s-sigurtà ta' doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgha iva u ġimgha le (N=31) u doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull Ġimgha (N=32), wara dożaġġ ta' induzzjoni aġġustat skont il-piż tal-ġisem ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2 (N=63), jew doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0, placebo f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg

(massimu ta' 80 mg) f'Gimgha 2 (N=30), sehhew židiet fl-ALT ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  sehhew f'1.1% (1/93) tal-pazjenti.

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

#### Trattament fl-istess hin b'azathioprine/6-mercaptopurine

Fi studji tal-marda ta' Crohn fl-adulti, dehru inċidenzi aktar għoljin ta' avvenimenti avversi malinni u serji relatati mall-infezzjoni bil-kombinazzjoni ta' adalimumab u azathioprine/6-mercaptopurine meta mqabbel ma' adalimumab wahdu.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda tossiċità li tillimita d-doża ma ġiet osservata matul il-provi kliniċi. L-aktar livell ta' doża għoli li ġie evalwat kien ta' numru ta' doži ta' 10 mg/kg mogħtija għol-vini, li bejn wiehded u iehor kienu daqs 15-il darba d-doża rrakkomandata.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, inibituri tal-Fattur ta' Nekrozi tat-Tumur alfa (TNF- $\alpha$ ), Kodiċi ATC: L04AB04

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Adalimumab jimmodula ukoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew irregolati mit-TNF, inkluz tibdil fil-livelli tal-molekuli li jehlu li huma responsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċiti (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 b'IC<sub>50</sub> ta' 0.1-0.2 nM).

#### Effetti farmakodinamiċi

Wara t-trattament b'adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-faži akuta tal-infjammazzjoni (proteina C reattiva (CRP) u r-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritroċiti (ESR)) u ċitokini fis-seru (IL-6), meta pparagunat mal-linja bażi f'pazjenti b'artrite rewmatika. Il-livelli fis-seru ta' metalloproteinases fil-matriċi (MMP-1 u MMP-3) li jipproduċu mmudellar mill-ġdid fit-tessuti responsabbli għall-qerda tal-qarquċa, naqsu wkoll wara li ngħata adalimumab. Il-pazjenti

ttrattati b'adalimumab normalment esperjenzaw titjib fis-sinjali ematologiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Gie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartrikulari taż-żghażaġh, bil-marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva u HS wara trattament b'adalimumab. F'pazjenti bil-marda ta' Crohn gie osservat nuqqas fin-numru ta' ċelluli li jesprimu markaturi infjammatorji fil-kolon li jinkludi tnaqqis sinifikanti tal-espressjoni ta' TNF $\alpha$ . Studji endoskopjiċi tal-mukuża tal-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti ttrattati b'adalimumab.

### Effikaċja klinika u sigurtà

#### *Artrite rewmatika*

Adalimumab gie evalwat f'aktar minn 3,000 pazjent fil-provi kliniċi kollha tal-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ġew ivvalutati f'ħames studji randomizzati, double-blind u kkontrollati tajjeb. Xi pazjenti kienu ttrattati sa tul ta' 120 xahar. L-uġiġh fis-sit tal-injezzjoni ta' adalimumab 40 mg/0.4 ml gie vvalutat f'żewġ studji inkroċjati randomizzati, b'kontroll attiv, single-blind, ta' żewġ perjodi.

Studju RA I evalwa 271 pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena, li ma kinux irrispondew għal terapija b'mill-inqas mediċina waħda antirewmatika li timmodifika l-marda u li kellhom effikaċja insuffiċjenti b'methotrexate f'dożi ta' 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk ma kinux jittolleraw methotrexate) kull ġimġha u dawk li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti ta' 10 sa 25 mg kull ġimġha. Dożi ta' 20, 40 jew 80 mg ta' adalimumab jew placebo ingħataw ġimġha iva u ġimġha le għal 24 ġimġha.

Studju RA II evalwa 544 pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena u li ma kinux irrispondew għal terapija b'mill-inqas mediċina waħda antirewmatika li timmodifika l-marda. Dożi ta' 20 jew 40 mg ta' adalimumab ingħataw permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimġha iva u ġimġha le mal-placebo f'ġimġhat alternati jew kull ġimġha għal 26 ġimġha; il-placebo ngħata kull ġimġha għall-istess tul ta' żmien. Ma kinux permessi mediċini antirewmatiċi oħra li jimmodifikaw il-marda.

Studju RA III evalwa 619-il pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena, u li kellhom rispons mhux effettiv għal methotrexate f'dożi ta' 12.5 sa 25 mg jew li ma kinux tolleranti għal 10 mg ta' methotrexate kull ġimġha. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Tal-ewwel grupp irċewew injezzjonijiet tal-placebo kull ġimġha għal 52 ġimġha. Tat-tieni grupp irċewew 20 mg ta' adalimumab kull ġimġha għal 52 ġimġha. Tat-tielet grupp irċewew 40 mg ta' adalimumab ġimġha iva u ġimġha le b'injezzjonijiet tal-placebo f'ġimġhat alternati. Wara li għaddew l-ewwel 52 ġimġha, 457 pazjent ġew irreġistrati fil-faži ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg adalimumab/MTX ġimġha iva u ġimġha le sa 10 snin.

Studju RA IV primarjament ivvaluta s-sigurtà f'636 pazjent b'artrite rewmatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena. Il-pazjenti kienu permessi li jkunu jew qatt ma ħadu mediċina antirewmatika li timmodifika l-marda jew kienu permessi li jibqgħu fuq it-terapija rewmatoġika preeżistenti tagħhom diment li dik it-terapija kienet stabbli għal minimu ta' 28 jum. Dawn it-terapiji jinkludu leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti ġew randomizzati għal 40 mg ta' adalimumab jew placebo ġimġha iva u ġimġha le għal 24 ġimġha.

Studju RA V evalwa 799 pazjent adult b'artrite rewmatika bikrija attiva li hi moderata sa severa (tul tal-marda medju ta' inqas minn 9 xhur) li qatt ma rċewew methotrexate qabel. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' 40 mg adalimumab ġimġha iva u ġimġha le/terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg adalimumab mogħti waħdu ġimġha iva u ġimġha le u methotrexate mogħti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' progressjoni tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimġhat. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimġhat, 497 pazjent irreġistraw fil-faži ta' estensjoni open-label fejn ingħataw 40 mg ta' adalimumab ġimġha iva u ġimġha le sa 10 snin.

Studji RA VI u VII evalwaw 60 pazjent b'artrite reumatika attiva li hi minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$ -il sena. Il-pazjenti rreġistrati kienu jew utenti attwali ta' adalimumab 40 mg/0.8 ml u kklassifikaw l-uġiġ fis-sit tal-injezzjoni medju tagħhom b'hala mill-inqas 3 cm (fuq VAS 0-10 cm) jew kienu individwi li qatt ma kinux sustanza bijoloġika li kienu qed jibdew adalimumab 40 mg/0.8 ml. Il-pazjenti ġew randomizzati biex jirċievu doża waħda ta' 40 mg/0.8 ml adalimumab jew 40 mg/0.4 ml adalimumab, segwita minn injezzjoni waħda tat-trattament oppost fid-doża li jmiss tagħhom.

Il-punt tat-tmiem primarju fi studji RA I, II u III u l-punt tat-tmiem sekondarju fi Studju RA IV kien il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons ACR 20 f'Ġimgha 24 jew 26. Il-punt tat-tmiem primarju fi Studju RA V kien il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons ACR 50 f'Ġimgha 52. L-istudji RA III u V kellhom punt tat-tmiem primarju addizzjonali wara 52 ġimgha ta' ritardazzjoni tal-progressjoni tal-marda (kif osservata mir-riżultati tal-X-rays). Studju RA III ukoll kellu punt tat-tmiem primarju ta' bidliet fil-kwalità tal-hajja. Il-punt tat-tmiem primarju fi studji RA VI u VII kien l-uġiġ fis-sit tal-injezzjoni immedjatement wara l-injezzjoni kif imkejjel minn VAS 0-10 cm.

#### Rispons għall-ACR

Il-perċentwal ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab li jilhqis risponsi ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA I, II u III. Ir-riżultati għad-doża 40 mg ġimgha iva u ġimgha le huma migbura fil-qosor f'Tabella 5.

**Tabella 5: Rispons ACR fi provi kkontrollati bil-plaċebo (perċentwal tal-pazjenti)**

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

<sup>a</sup> Studju RA I wara 24 ġimgha, Studju RA II wara 26 ġimgha, u studju RA III wara 24 u 52 ġimgha

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab mogħti ġimgha iva u ġimgha le

<sup>c</sup> MTX = methotrexate

<sup>\*\*</sup> p < 0.01, adalimumab kontra plaċebo

Fl-istudji RA minn I-IV, il-komponenti individwali kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' ġogi sensittivi u minfuħa, il-valutazzjoni tal-attività tal-mard u tal-uġiġ mit-tabib u mill-pazjent, il-punteggi tal-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u l-valuri tas-CRP (mg/dl) marru għall-aħjar fir-24 jew fis-26 ġimgha meta pparagunati mal-plaċebo. Fi studju RA III, dan it-titjib inżamm matul 52 ġimgha shaħ.

Fl-estensjoni open-label għall-istudju RA III, hafna mill-pazjenti li kienu qed jirrispondu għal ACR baqghu jirrispondu meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 207 pazjent li ġew randomizzati għal adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, 114 pazjent komplew fuq adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le għal 5 snin. Fost dawn, 86 pazjent (75.4%) kellhom rispons ACR 20; 72 pazjent (63.2%) kellhom rispons ACR 50; u 41 pazjent (36%) kellhom rispons ACR 70. Minn 207 pazjenti, 81 pazjent

komplew fuq adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le għal 10 snin. Fost dawn, 64 pazjent (79.0%) kellhom rispons ACR 20; 56 pazjent (69.1%) kellhom rispons ACR 50; u 43 pazjent (53.1%) kellhom rispons ACR 70.

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

Fi studju RA minn I-IV, pazjenti ttrattati b'adalimumab kisbu risponsi ACR 20 u 50 statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-placebo sa minn ġimgha sa ġimagħtejn wara l-bidu tat-trattament.

Fi studju RA V li sar fuq pazjenti b'artrite rewmatika li għada fil-bidu tagħha u li qatt ma nġataw methotrexate, it-terapija kombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikament akbar f'Ġimgha 52, milli meta nġatat monoterapija ta' methotrexate u monoterapija ta' adalimumab, u r-risponsi nżammu f'Ġimgha 104 (ara Tabella 6).

**Tabella 6: Rispons ACR fl-istudju RA V (perċentwal tal-pazjenti)**

| Rispons    | MTX<br>n=257 | Adalimumab<br>n=274 | Adalimumab/MTX<br>n=268 | valur p <sup>a</sup> | valur p <sup>b</sup> | valur p <sup>c</sup> |
|------------|--------------|---------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 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                |

<sup>a</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' methotrexate u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' adalimumab u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

<sup>c</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' adalimumab u monoterapija ta' methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

Fl-estensjoni open-label għal studju RA V, ir-rati ta' rispons ACR ġew miżmuma meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 542 pazjent li ġew randomizzati 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 ACR 20; 127 pazjent (74.7%) kellhom rispons ACR 50; u 102 pazjenti (60.0%) kellhom rispons ACR 70.

F'Ġimgha 52, 42.9% tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate kisbu remissjoni klinika ( $\text{DAS28 (CRP)} < 2.6$ ) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li monoterapija b'methotrexate u 23.4% tal-pazjenti li rċewew monoterapija ta' adalimumab. It-terapija kombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ( $p < 0.001$ ) u monoterapija ta' adalimumab ( $p < 0.001$ ) fil-ksib ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew iddijanjestikati riċentament b'artrite rewmatika li hi minn moderata sa severa. Ir-rispons għaż-żewġ fergħat ta' monoterapija kien simili ( $p=0.447$ ). Minn 342 individwu li oriġinarjament ġew randomizzati għal monoterapija b'adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate li dahlu fl-istudju ta' estensjoni open-label, 171 individwu temmew 10 snin ta' trattament b'adalimumab. Fost dawn, 109 individwi (63.7%) kienu rrapportati li kienu f'remissjoni għal 10 snin.

#### Rispons radijografiku

Fi Studju RA III, fejn pazjenti ttrattati b'adalimumab kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' madwar 11-il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet ivvalutata radijografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali Sharp (TSS) modifikat u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ tal-

erożjoni u l-punteġġ tat-tidjiq fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12-il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li rċievew methotrexate wahdu (ara Tabella 7).

Fil-faži ta' estensjoni open-label tal-istudju RA III, it-tnaqqis fir-rata ta' progress ta' hsara strutturali jinżamm għal 8 u 10 snin f' subsett ta' pazjenti. Wara 8 snin, 81 minn 207 pazjenti li originarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 48 pazjent ma urew l-ebda progress ta' hsara strutturali definita minn bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas. Wara 10 snin, 79 minn 207 pazjenti li originarjament kienu ttrattati b'40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le ġew evalwati radjografikament. Minn dawn, 40 pazjent ma urew l-ebda progress ta' hsara strutturali definita minn bidla mil-linja bażi fl-mTSS li kienet ta' 0.5 jew inqas.

**Tabella 7: Tibdil medju radjografiku fuq perijodu ta' 12 -il xahar fi studju RA III**

|                          | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Adalimumab/MTX<br>40 mg ġimgha iva u<br>ġimgha le | Placebo/MTX-<br>Adalimumab/MTX<br>(95% Intervall ta'<br>Kunfidenza <sup>b</sup> ) | valur p              |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Punteġġ Totali Sharp     | 2.7                          | 0.1                                               | 2.6 (1.4, 3.8)                                                                    | < 0.001 <sup>c</sup> |
| Punteġġ tal-erożjoni     | 1.6                          | 0.0                                               | 1.6 (0.9, 2.2)                                                                    | < 0.001              |
| Punteġġ JSN <sup>d</sup> | 1.0                          | 0.1                                               | 0.9 (0.3, 1.4)                                                                    | 0.002                |

<sup>a</sup> methotrexate

<sup>b</sup> 95% intervalli ta' kunfidenza għad-differenzi bejn il-punteġġi bidla bejn ta' methotrexate u adalimumab

<sup>c</sup> Ibbażat fuq analizi tal-klassifikazzjoni

<sup>d</sup> Tidjiq fl-Ispazju fil-Ġogi

Fi Studju RA V, il-hsara strutturali fil-ġogi giet ivvalutata radjografikament u giet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Sharp Totali modifikat (ara Tabella 8).

**Tabella 8: Tibdil medju radjografiku f'Ġimgha 52 fi studju RA V**

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

<sup>a</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' methotrexate u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' adalimumab u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

<sup>c</sup> il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' monoterapija ta' adalimumab u monoterapija ta' methotrexate permezz tat-test U ta' Mann-Whitney.

Wara trattament ta' 52 ġimgha u ta' 104 ġimghat, il-perċentwal ta' pazjenti mingħajr progressjoni (bidla mil-linja bażi fil-Punteġġ Totali Sharp modifikat  $\leq 0.5$ ) kien sinifikament oghla bit-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' monoterapija ta' methotrexate (37.4% u 33.5% rispettivament,  $p < 0.001$ ) u monoterapija ta' adalimumab (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 modifikat kienet 10.8, 9.2 u 3.9 fil-pazjenti li originarjament ġew randomizzati għal monoterapija ta' methotrexate, monoterapija ta' adalimumab u terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate, rispettivament. Il-proporzjonijiet li jikkorrispondu ta' pazjenti bl-ebda progressjoni radjografika kienu 31.3%, 23.7% u 36.7% rispettivament.

#### Kwalità tal-ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u l-funzjoni fiżika kienu vvalutati permerzz tal-indiċi tad-dizabilità tal-Kwestjonarju tal-Valutazzjoni tas-Saħħa (HAQ) fl-erba' provi originali adegwati u kkontrollati tajjeb, li kien punt tat-tmiem primarju speċifikat minn qabel f' Ġimgha 52 fi studju RA III. Id-dożi/skedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji kollha, urew titjib aktar statistikament sinifikanti fl-indiċi ta' dizabilità tal-HAQ mil-linja bażi sa Xahar 6 meta mqabbel mal-plaċebo u fi studju RA III deher l-istess f' Ġimgha 52. Riżultati mill-Istħarriġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF 36) għad-dożi/l-iskedi kollha ta' adalimumab fl-erba' studji kollha jappoġġaw dawn is-sejbiet, b'puntegġi tas-sommarju tal-komponent fiżiku (PCS) li huma statistikament sinifikanti, kif ukoll puntegġi tad-dominju tal-uġiġ u l-vitalità statistikament sinifikanti għad-doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għeja, kif inhi mkejla mill-puntegġi ta' valutazzjoni funzjonali ta' terapija ta' marda kronika (FACIT) dehret fit-tliet studji kollha li fihom ġiet ivvalutata (studji RA I, III, IV).

Fi Studju RA III, hafna mill-individwi kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib inżamm waqt u t-trattament kontinwu żamm it-titjib sa Ġimgha 520 (120 xahar) ta' trattament open-label. It-titjib fil-kwalità tal-ħajja ġie mkejjele sa Ġimgha 156 (36 xahar) u t-titjib nżamm matul dak iż-żmien.

Fi Studju RA V, it-titjib fl-indiċi ta' dizabilità HAQ u fil-komponent fiżiku tal-SF 36 wera titjib akbar ( $p < 0.001$ ) għat-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate kontra monoterapija ta' methotrexate u monoterapija ta' adalimumab f' Ġimgha 52, li nżamm sa Ġimgha 104. Fost il-250 individwu li temmew l-istudju ta' estensjoni open-label, it-titjib fil-funzjoni fiżika nżamm matul l-10 snin ta' trattament.

#### Uġiġ fis-sit tal-injezzjoni

Għall-istudji RA VI u VII inkroċjati miġbura, differenza statistikament sinifikanti għal uġiġ fis-sit tal-injezzjoni immedjatament wara d-dożaġġ ġiet osservata bejn 40 mg/0.8 ml adalimumab u 40 mg/0.4 ml adalimumab (VAS medju ta' 3.7 cm kontra 1.2 cm, skala ta' 0-10 cm,  $p < 0.001$ ). Dan kien jirrappreżenta tnaqqis medjan ta' 84% fl-uġiġ fis-sit tal-injezzjoni.

#### Psorjasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f' pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka kronika (involvement ta'  $\geq 10\%$  BSA u Indiċi tal-Parti u s-Severità tal-Psorjasi (PASI)  $\geq 12$  jew  $\geq 10$ ) li kienu kandidati għal terapija sistemika jew fototerapija fi studji randomizzati u double-blind. 73% tal-pazjenti rreġistrati fl-Istudji tal-Psorjasi I u II irċiewu terapija sistemika preċedenti jew fototerapija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f' pazjenti adulti bi psorjasi tal-plakka kronika li hi moderata sa severa bi psorjasi konkomitanti tal-idejn u/jew tas-saqajn li kienu kandidati għal terapija sistemika fi studju randomizzat double-blind (Studju tal-Psorjasi III).

L-Istudju tal-Psorjasi I (REVEAL) evalwa 1,212-il pazjent fi tliet perjodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċewew il-plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita minn 40 mg ġimgha iva u ġimgha le li bdiet ġimgha wara d-doża inizjali. Wara 16-il ġimgha ta' terapija, daww il-pazjenti li kisbu mill-inqas rispons PASI 75 (titjib fil-puntegġ PASI ta' mill-inqas 75% relatat mal-linja bażi), għaddew għal perjodu B u bdew jirċiewu 40 mg adalimumab open-label ġimgha iva u ġimgha le. Pazjenti li f' Ġimgha 33 żammew rispons  $\geq$  PASI 75 u li originarjament ġew randomizzati għal terapija attiva f' Perjodu A, reġġu ġew randomizzati f' perjodu C biex jirċiewu 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le jew il-plaċebo għal 19-il ġimgha oħra. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-puntegġ PASI tal-linja bażi medju kien ta' 18.9 u l-puntegġ tal-Valutazzjoni Globali tat-Tabib (PGA) varja minn "moderat" (53% tal-individwi inkluzi) sa "sever" (41%) sa "sever hafna" (6%).

L-Istudju tal-Psorjasi 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' MTX 7.5 mg u wara b'żidiet fid-doża sa Ġimgha 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita minn 40 mg ġimgha iva u ġimgha le (li bdiet ġimgha wara li nġhatat id-doża inizjali) għal 16-il ġimgha. M'hemmx data disponibbli li tipparaguna adalimumab u MTX wara 16-il ġimgha ta' terapija. Pazjenti li rċewew MTX li kisbu rispons  $\geq$  PASI 50 f'Ġimgha 8 u/jew 12 ma rċewewx aktar żidiet fid-doża. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-punteġġ PASi fil-linja bażi medjan kien 19.7 u l-punteġġ PGA fil-linja bażi varja minn "hafif" (< 1%) sa "moderat" (48%) sa "sever" (46%) sa "sever ħafna" (6%).

Il-pazjenti li pparteċipaw fl-istudju kollha tal-psorjasi ta' Fażi 2 u Fażi 3 kienu eleggibbli li jirreġistraw fi prova ta' estensjoni open-label, fejn adalimumab inġhata għal mill-inqas 108 ġimghat oħra.

Fl-Istudju tal-Psorjasi I u II, punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons PASI 75 mil-linja bażi f'Ġimgha 16 (ara Tabelli 9 u 10).

**Tabella 9: Studju Ps I (REVEAL) - Riżultati tal-effikaċja wara 16-il ġimgha**

|                             | <b>Plaċebo<br/>N=398<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg eow<br/>N=814<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| $\geq$ PASI 75 <sup>a</sup> | 26 (6.5)                           | 578 (70.9) <sup>b</sup>                         |
| <b>PASI 100</b>             | 3 (0.8)                            | 163 (20.0) <sup>b</sup>                         |
| <b>PGA: Xejn/minimali</b>   | 17 (4.3)                           | 506 (62.2) <sup>b</sup>                         |

<sup>a</sup> Il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu rispons PASI75 ġie kkalkulat b'halata rata rrangata skont iċ-ċentru  
<sup>b</sup> p < 0.001, adalimumab kontra plaċebo

**Tabella 10: Studju Ps II (CHAMPION) - Riżultati tal-effikaċja wara 16-il ġimgha**

|                           | <b>Plaċebo<br/>N=53<br/>n (%)</b> | <b>MTX<br/>N=110<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg<br/>eow<br/>N=108<br/>n (%)</b> |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|
| $\geq$ PASI 75            | 10 (18.9)                         | 39 (35.5)                      | 86 (79.6) <sup>a, b</sup>                           |
| <b>PASI 100</b>           | 1 (1.9)                           | 8 (7.3)                        | 18 (16.7) <sup>c, d</sup>                           |
| <b>PGA: Xejn/minimali</b> | 6 (11.3)                          | 33 (30.0)                      | 79 (73.1) <sup>a, b</sup>                           |

<sup>a</sup> p < 0.001 adalimumab kontra plaċebo  
<sup>b</sup> p < 0.001 adalimumab kontra methotrexate  
<sup>c</sup> p < 0.01 adalimumab kontra plaċebo  
<sup>d</sup> p < 0.05 adalimumab kontra methotrexate

Fl-Istudju tal-Psorjasi I, 28% tal-pazjenti li kellhom rispons PASI 75 u li reġġu ġew randomizzati f'Ġimgha 33 meta mqabbla ma' 5% li komplew fuq adalimumab, p<0.001, esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (punteġġ tal-PASI wara Ġimgha 33 u f'Ġimgha 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons < PASI 50 relatat mal-linja bażi b'żieda minima ta' 6 punti fir-punteġġ PASI relattiv ma' Ġimgha 33). Mill-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li r-randomizzazzjoni mill-ġdid għall-plaċebo li mbagħad ġew irreġistrati fil-prova ta' estensjoni open-label, 38% (25/66) u 55% (36/66) reġġu kisbu rispons PASI 75 wara 12 u 24 ġimgha ta' trattament mill-ġdid, rispettivament.

Fl-Istudju tal-Psorjasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons għal PASI 75 f'Ġimgha 16 u Ġimgha 33 irċewew 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), f'dawn il-pazjenti ir-rati ta' rispons ta' PASI 75 u PGA ta' xejn jew minimali kienu 74.7% u 59.0%. 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 PASI 75 u PGA xejn jew minimali f'dawn il-pazjenti kienu 69.6% u 55.7%, rispettivament, wara 108 ġimghat oħra ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgha).

Total ta' 347 individwu li rrispondew b' mod stabbli, hadu sehem f'evalwazzjoni tal-irtirar u trattament mill-gdid fi studju ta' estensjoni open-label. Matul il-perjodu ta' rtirar, maż-żmien reggħu tfaċċaw sintomi tal-psorjasi bi żmien medjan għar-rikaduta (tnaqqis għal PGA “moderat” jew aghar) ta' madwar 5 xhur. L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma reġa' mar lura għal li kien matul il-perjodu ta' rtirar. Total ta' 76.5% (218/285) tal-pazjenti li dahl fuq il-perjodu li ta' trattament mill-gdid kellhom rispons ta' PGA “xejn” jew “minimali” wara 16-il ġimgħa ta' trattament mill-gdid, irrISPettivament minn jekk irkadewx matul l-irtirar (69.1% [123/178] u 88.8% [95/107] għal pazjenti li rkadew u li ma rkadewx matul il-perjodu ta' rtirar, rISPettivament). Għe osservat profil tas-sigurtà simili waqt it-trattament mill-gdid bħal qabel l-irtirar.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bazi f'Ġimgħa 16 meta mqabbel mal-placebo (Studji I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fid-DLQI (Indiċi tal-Kwalità tal-Ħajja tad-Dermatologija). Fi Studju I, it-titjib fil-punteggi sommarji tal-komponent fiżiku u mentali tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbel mal-placebo.

Fi studju ta' estensjoni open-label, għal pazjenti li d-doża tagħhom żdiedet minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 40 mg kull ġimgħa minhabba rispons PASI taħt il-50%, 26.4% (92/349) u 37.8% (132/349) tal-pazjenti kisbu rispons PASI 75 f'Ġimgħa 12 u 24, rISPettivament.

L-Istudju tal-Psorjasi III (REACH) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab *kontra* placebo fi 72 pazjent bi psorjasi tal-plakka kronika li hi moderata sa severa u psorjasi tal-idejn u/jew tas-saqajn. Il-pazjenti rċevew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita minn doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali) jew placebo għal 16-il ġimgħa. F'Ġimgħa 16, kien hemm proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti li rċevew adalimumab li kisbu PGA ta' “xejn” jew “kważi xejn” għal psorjasi tal-idejn u/jew tas-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċevew il-placebo (30.6% kontra 4.3%, rISPettivament [p = 0.014]).

L-Istudju tal-Psorjasi IV qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab *kontra* placebo f'217-il pazjent adult bi psorjasi tad-dwiefer moderata għal severa. Il-pazjenti irċevew doża inizjali ta' 80mg adalimumab segwita minn 40mg ġimgħa iva u ġimgħa le (li bdiet ġimgħa wara d-doża inizjali) jew placebo għal 26 ġimgħa segwit minn trattament ta' adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Il-valutazzjonijiet tal-psorjasi tad-dwiefer jinkludu l-Indiċi Modifikat tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (mNAPSI), il-Valutazzjoni Globali tat-Tabib tal-Psorjasi tad-Dwiefer tas-Swaba' (PGA-F) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI) (ara Tabella 11). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti bi psorjasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involvment tal-ġilda (BSA ≥ 10% (60% tal-pazjenti) u BSA < 10% u ≥ 5% (40% tal-pazjenti)).

**Tabella 11: Ps studju IV - Riżultati tal-effikaċja wara 16, 26 u 52 ġimgħa**

| Punt tat-tmiem                                    | Ġimgħa 16                |                               | Ġimgħa 26                |                               | Ġimgħa 52                    |
|---------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|
|                                                   | Ikkontrollat bil-Placebo |                               | Ikkontrollat bil-Placebo |                               | Open-label                   |
|                                                   | Placebo<br>N=108         | Adalimumab 40<br>mg eow N=109 | Placebo<br>N=108         | Adalimumab 40<br>mg eow N=109 | Adalimumab 40<br>mg eow N=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%)                                   | 2.9                      | 26.0 <sup>a</sup>             | 3.4                      | 46.6 <sup>a</sup>             | 65.0                         |
| PGA-F xejn/minimali u titjib ta' ≥ 2 gradi (%)    | 2.9                      | 29.7 <sup>a</sup>             | 6.9                      | 48.9 <sup>a</sup>             | 61.3                         |
| Bidla Percentwali fit-Total NAPSI tad-Dwiefer (%) | -7.8                     | -44.2 <sup>a</sup>            | -11.5                    | -56.2 <sup>a</sup>            | -72.2                        |

<sup>a</sup> p < 0.001, adalimumab *kontra* placebo

Pazjenti ttrattati b'adalimumab urew titjib statistikament sinifikanti f'Ġimgħa 26 meta mqabbel mal-placebo fil-DLQI.

### *Hidradenitis suppurativa*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studji randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo u studju ta' estensjoni open-label f'pazjenti adulti b'HS li hi moderata sa severa li ma kinux intolleranti, kellihom kontraindikazzjoni jew rispons inadegwat għal mill-inqas prova ta' 3 xhur ta' terapija antibijotika sistemika. Il-pazjenti fil HS-I u HS-II kellihom marda ta' Stadju Hurley II jew III b'mill-inqas 3 axxessi jew noduli infjammatorji.

Studju HS-I (PIONEER I) evalwa 307 pazjenti b'2 perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, il-pazjenti rċewew placebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 160 mg f'Ġimgha 0, 80 mg f'Ġimgha 2, u 40 mg kull ġimgha li bdiet f'Ġimgha 4 sa Ġimgha 11. Użu ta' antibijotiċi fl-istess hin ma kienx permess matul l-istudju. Wara 12-il ġimgha ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċewew adalimumab f'Perjodu A reġgħu ġew randomizzati f'Perjodu B għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgha, adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, jew placebo mill-Ġimgha 12 sa Ġimgha 35). Il-pazjenti li ġew randomizzati għall-placebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu adalimumab 40 mg kull ġimgha f'Perjodu B.

Studju HS-II (PIONEER II) evalwa 326 pazjent b'2 perjodi ta' trattament. Fil-Perjodu A, il-pazjenti rċewew placebo jew adalimumab f'doża inizjali ta' 160 mg f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2 u 40 mg kull ġimgha li bdew minn Ġimgha 4 sa Ġimgha 11. 19.3% tal-pazjenti kienu komplew terapija orali antibijotika fil-linja bażi matul studju. Wara 12-il ġimgha ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċewew adalimumab f'Perjodu A reġgħu ġew randomizzati f'Perjodu B għal 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgha, adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, jew placebo mill-Ġimgha 12 sa Ġimgha 35). Il-pazjenti li ġew randomizzati għal placebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu placebo f'Perjodu B.

Il-pazjenti li pparteċipaw fl-Istudji HS-I u HS-II kienu eliġibbli biex jirreġistraw fi studju ta' estensjoni open-label li fih ingħata adalimumab 40 mg kull ġimgha. L-esponiment medju fil-popolazzjoni kollha ta' adalimumab kien ta' 762 jum. Matul it-3 studji kollha l-pazjenti użaw prodott tal-ħasil antisetiku topiku kuljum.

### Rispons kliniku

Tnaqqis ta' leżjonijiet infjammatorji u prevenzjoni ta' aggravar ta' axxessi u tal-fistuli li jnixxu ġew ivvalutati bl-użu ta' Rispons Kliniku ta; Hidradenitis Suppurativa (HiSCR; mill-inqas tnaqqis ta' 50% fl-axxessi totali u l-ghadd tal-noduli infjammatorji bl-ebda zieda fl-ghadd tal-axxessi u l-ebda zieda fil-ghadd relattiv tal-fistuli li jnixxu mal-Linja bażi). Tnaqqis fl-uġiġh fil-ġilda relatat ma' HS kien ivvalutat bl-użu ta' Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika f'pazjenti li daħlu fl-istudju ma' punteġġ inizjali tal-linja bażi ta' 3 jew aktar fuq skala ta' 11-il punt.

F'Ġimgha 12, proporzjon oġhla b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab *kontra* l-placebo kisbu HiSCR. F'Ġimgha 12, proporzjon oġhla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fi Studju HS-II esperjenżaw tnaqqis klinikament rilevanti fl-uġiġh fil-ġilda relatat ma' HS (ara Tabella 12). Il-pazjenti ttrattati b'adalimumab kellihom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju ta' feġġ mill-ġdid tal-marda matul l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattament.

**Tabella 12: Riżultati tal-effikaċja wara 12-il ġimgha, HS studji I u II**

|                                                                        | HS Studju I         |                                 | HS Studju II        |                                 |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|
|                                                                        | Placebo             | Adalimumab 40 mg<br>kull ġimgha | Placebo             | Adalimumab 40 mg<br>kull ġimgha |
| Hidradenitis<br>Suppurativa<br>Rispons Kliniku<br>(HiSCR) <sup>a</sup> | N=154<br>40 (26.0%) | N=153<br>64 (41.8%)*            | N=163<br>45 (27.6%) | N=163<br>96 (58.9%)*            |
| ≥ 30% Tnaqqis fl-<br>Uġiġh fil-Ġilda <sup>b</sup>                      | N=109<br>27 (24.8%) | N=122<br>34 (27.9%)             | N=111<br>23 (20.7%) | N=105<br>48 (45.7%)*            |
| *p < 0.05, ***p < 0.001, adalimumab <i>kontra</i> placebo              |                     |                                 |                     |                                 |
| <sup>a</sup> Fost il-pazjenti randomizzati kollha.                     |                     |                                 |                     |                                 |

<sup>b</sup> Fost pazjenti b'valutazzjoni tal-uġiġ fil-ġilda relatat ma' HS fil-linja bażi ta'  $\geq 3$ , abbażi ta' Skala ta' Klassifikazzjoni Numerika 0–10; 0=l-ebda uġiġ fil-ġilda, 10=l-agħar uġiġ fil-ġilda li wiehed jista' jimmagina.

Trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgha naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' aggravar ta' axxessi u fistuli li jnixxu. Madwar darbtejn il-proporzjon ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo fl-ewwel 12-il ġimgha ta' Studji HS-I u HS-II, meta mqabbla ma' daww fil-grupp ta' adalimumab esperjenzaw aggravar ta' axxessi (23.0% kontra 11.4%, rispettivament) u fistuli li jnixxu (30.0% kontra 13.9%, rispettivament).

Titjib akbar f'Ġimgha 12 mil-linja bażi meta mqabbla mal-placebo kienu muriġja fil-kwalità tal-ħajja relatata u speċifika għas-saħħa, kif imkejal mill-Indiċi tal-Kwalità tal-ħajja tad-Dermatoloġija (DLQI; Studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjent bit-trattament tal-prodott mediċinali kif imkejjel mill-Kwestjonarju dwar is-Sodisfazzjon tat-Trattament – prodotti mediċinali (TSQM; Studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla mill-punteġġ sommarju tal-komponent fiżiku tal-SF-36 (Studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgha f'Ġimgha 12, ir-rata ta' HiSCR f'Ġimgha 36 kienet oġħla f'pazjenti li komplew adalimumab kull ġimgha milli f'pazjenti li l-frekwenza tad-dożaġġ kienet imnaqqsa għal ġimgha iva u ġimgha le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara Tabella 13).

**Tabella 13: Proporzjon tal-pazjenti<sup>a</sup> li kisbu HiSCR<sup>b</sup> fil-Ġimghat 24 u 36 wara l-assenjazzjoni mill-ġdid tat-trattament minn adalimumab kull ġimgha fil-Ġimgha 12**

|                                                                                                                                                                                                      | Placebo<br>(irtirat ta' trattament)<br>N=73 | Adalimumab 40 mg<br>ġimgha iva u ġimgha<br>le N=70 | Adalimumab 40 mg<br>kull ġimgha<br>N=70 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Ġimgha 24                                                                                                                                                                                            | 24 (32.9%)                                  | 36 (51.4%)                                         | 40 (57.1%)                              |
| Ġimgha 36                                                                                                                                                                                            | 22 (30.1%)                                  | 28 (40.0%)                                         | 39 (55.7%)                              |
| <sup>a</sup> Pazjenti b'mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgha wara 12-il ġimgha ta' trattament.                                                                              |                                             |                                                    |                                         |
| <sup>b</sup> Pazjenti li ssodisfaw il-kriterji speċifikati mill-protokoll għat-telf ta' rispons jew ebda titjib ġew mitluba jieqfu mill-istudji u kienu magħduda bħala pazjenti li ma wrewx rispons. |                                             |                                                    |                                         |

Fost pazjenti li kellhom mill-inqas rispons parzjali f'Ġimgha 12, u li rċewew terapija kontinwa b'adalimumab kull ġimgha, ir-rata ta' HiSCR f'Ġimgha 48 kienet 68.3% u f'Ġimgha 96 kien ta' 65.1%. It-trattament aktar fit-tul b'adalimumab 40 mg kull ġimgha għal 96 ġimgha ma identifika l-ebda sejba ta' sigurtà ġdida.

Fost pazjenti li t-trattament b'adalimumab tagħhom ġie irtirat fil-Ġimgha 12 fi Studji HS-I u HS-II, ir-rata ta' HiSCR 12-il ġimgha wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' adalimumab 40 mg kull ġimgha rritornat għal livelli simili għal dik osservata qabel l-irtirat (56.0%).

#### *Il-marda ta' Crohn*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'aktar minn 1,500 pazjent bil-marda ta' Crohn attiva li hi moderata sa severa (Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn (CDAI)  $\geq 220$  u  $\leq 450$ ) fi studji randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo. Dożi stabbli konkomitanti ta' aminosalicylates, kortikosteroidi, u/jew aġenti immunomodulatorji kienu permessi u 80% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il-prodotti mediċinali.

L-induzzjoni ta' remissjoni klinika (definita bħala CDAI  $< 150$ ) ġiet evalwata f'żewġ studji, Studju CD I (CLASSIC I) u SCD II (GAIN). Fi Studju CD I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist tat-TNF ġew randomizzati f'wiehed minn erba' gruppi ta' trattament, placebo f'Ġimghat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2, 80 mg f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2, u 40 mg f'Ġimgha 0 u 20 mg f'Ġimgha 2. Fi Studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqgħu juru rispons għat-trattament jew li kienu intolleranti għal infliximab ġew randomizzati biex jirċievu jew 160 mg

adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2 jew placebo f'Ġimgha 0 u 2. Il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew esklużi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

Il-manteniment tar-remissjoni klinika ġie evalwat fi studju CD III (CHARM). Fi Studju CD III, 854 pazjent irċevew 80 mg open-label f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2. F'Ġimgha 4, il-pazjenti ġew randomizzati għal 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, 40 mg kull ġimgha, jew placebo b'tul tal-istudju totali ta' 56 ġimgha. Il-pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f' CDAI  $\geq$  70) f'ġimgha 4 ġew stratifikati u analizzati separatament minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'Ġimgha 4. It-tnaqqis tal-kortikosteroidi ftit ftit kien permess wara Ġimgha 8.

Ir-rati ta' induzzjoni ta' remissjoni u ta' rispons ta' studju CD I u studju CD II huma pprezentati f'Tabella 14.

**Tabella 14: Induzzjoni ta' remissjoni klinika u rispons (perċentwal tal-pazjenti)**

|                          | CD Studju I: Pazjenti li Qatt ma rċievew Infliximab |                                |                                 | CD Studju II: Pazjenti b'Esperjenza ta' Infliximab |                               |
|--------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|
|                          | Placebo<br>N=74                                     | Adalimumab 80/40<br>mg<br>N=75 | Adalimumab 160/80<br>mg<br>N=76 | Placebo<br>N=166                                   | Adalimumab 160/80<br>mg N=159 |
| Ġimgha 4                 |                                                     |                                |                                 |                                                    |                               |
| Remissjoni klinika       | 12%                                                 | 24%                            | 36%*                            | 7%                                                 | 21%*                          |
| Rispons kliniku (CR-100) | 24%                                                 | 37%                            | 49%**                           | 25%                                                | 38%**                         |

Il-valuri-p kollha huma paraguni magħmula għal kull par ta' proporzjonijiet għal adalimumab kontra l-placebo

\* p < 0.001

\*\* p < 0.01

Rati simili ta' remissjoni ġew osservati għar-regimens tal-induzzjoni ta' 160/80 mg u 80/40 mg sa Ġimgha 8 u l-avvenimenti avversi ġew innutati aktar ta' spiss fil-grupp ta' 160/80 mg.

Fi studju CD III, f'Ġimgha 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew ivvalutati fl-analizi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'Ġimgha 4, 48% kienu ġew esposti preċedement għal antagonisti oħra tat-TNF. Ir-rati ta' manteniment ta' remissjoni u rispons huma pprezentati f'Tabella 15. Ir-risultati tar-remissjoni klinika baqghu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponiment preċedenti għal antagonisti tat-TNF.

In-numru ta' każijiet li kienu jeħtieġu li jmorru l-isptar jew jiġu operati relatati mal-marda naqas b'mod statistikament sinifikanti b'adalimumab kien imqabbell mal-placebo f'Ġimgha 56.

**Tabella 15: Manteniment tar-remissjoni klinika u rispons (perċentwal tal-pazjenti)**

|                                                                               | Placebo      | Adalimumab 40 mg<br>ġimgha iva u<br>ġimgha le | Adalimumab 40 mg<br>kull ġimgha |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Ġimgha 26</b>                                                              | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                                  | <b>N=157</b>                    |
| Remissjoni klinika                                                            | 17%          | 40%*                                          | 47%*                            |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                      | 27%          | 52%*                                          | 52%*                            |
| Pazjenti f'remissjoni<br>minghajr sterojdi għal<br>$\geq$ 90 jum <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**                                 | 15% (11/74)**                   |
| <b>Ġimgha 56</b>                                                              | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                                  | <b>N=157</b>                    |
| Remissjoni klinika                                                            | 12%          | 36%*                                          | 41%*                            |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                      | 17%          | 41%*                                          | 48%*                            |

|                                                                         |           |              |               |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|---------------|
| Pazjenti f'remissjoni minghajr steroidi għal $\geq 90$ jum <sup>a</sup> | 5% (3/66) | 29% (17/58)* | 20% (15/74)** |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|---------------|

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

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

<sup>a</sup> Minn dawk li rċievew il-kortikosteroidi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'Ġimgha 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw adalimumab irrispondew sa Ġimgha 12 meta mqabbla ma 30% ta' pazjenti li baqgħu fuq il-plaċebo. Dawn ir-riżultati juru li xi whud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa Ġimgha 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla sa Ġimgha 12. Terapija li tkomplet wara Ġimgha 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 studji CD II u III kienu segwiti għal mill-inqas 3 snin ta' terapija open-label ta' adalimumab. 88 u 189 pazjent, rispettivament, baqgħu f'remissjoni klinika. Ir-rispons kliniku (CR-100) inżamm f'102 u 233 pazjent, rispettivament.

#### Kwalità tal-hajja

Fi Studju CD I u Studju CD II, inkiseb titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġ totali tal-kwestjonarju tal-marda infjammatorja tal-imsaren (IBDQ) speċifiku għall-marda f'Ġimgha 4 f'pazjenti randomizzati għal adalimumab 80/40 mg u 160/80 mg mqabbel mal-plaċebo u deher f'Ġimgha 26 u 56 fl-Istudju CD II kif ukoll fost il-gruppi ta' trattament b'adalimumab meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo.

#### Kolite ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi multipli ta' adalimumab ġew ivvalutati f'pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva li hi moderata sa severa (punteġġ Mayo 6 sa 12 b'sottopunteġġ tal-endoskopija ta' 2 sa 3) fi studji randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo.

Fi studju UC-I, 390 pazjent li ma kinux ħadu antagonisti tat-TNF kienu randomizzati biex jirċievu jew il-plaċebo f'Ġimgha 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 segwita minn 80 mg f'Ġimgha 2, jew 80 mg adalimumab f'Ġimgha 0 segwita minn 40 mg f'Ġimgha 2. Wara Ġimgha 2, il-pazjenti fiż-żewġ fergħat ta' adalimumab irċievew 40 mg eow. Ir-remissjoni klinika (definita bħala punteġġ Mayo  $\leq 2$  bl-ebda sottopunteġġ > 1) ġiet ivvalutata f'Ġimgha 8.

Fi studju UC-II, 248 pazjent irċievew 160 mg ta' adalimumab f'Ġimgha 0, 80 mg f'Ġimgha 2 u 40 mg eow min hemm 'il quddiem, filwaqt li 246 pazjent irċievew plaċebo. Ir-riżultati kliniċi ġew ivvalutati għall-induzzjoni ta' remissjoni f'Ġimgha 8 u għall-manteniment tar-remissjoni f'Ġimgha 52.

Pazjenti li ngħataw 160/80 mg adalimumab kellhom remissjoni klinika kontra plaċebo f'Ġimgha 8 f'perċentwali akbar statistikament sinifikanti fi studju UC-I (18% kontra 9% rispettivament, p=0.031) u studju UC-II (17% kontra 9% rispettivament, p=0.019). Fi studju UC-II, minn dawk ittrattati b'adalimumab u li kienu f'remissjoni f'Ġimgha 8, 21/41 (51%) kienu wkoll f'remissjoni f'Ġimgha 52.

Ir-riżultati mill-popolazzjoni tal-istudju UC-II generali huma murija f'Tabella 16.

**Tabella 16: Rispons, remissjoni u fejqan tal-mukoża fi studju UC-II (perċentwal tal-pazjenti)**

|                                                              | Plaċebo       | Adalimumab 40 mg eow |
|--------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|
| Ġimgha 52                                                    | N=246         | N=248                |
| Rispons kliniku                                              | 18%           | 30%*                 |
| Remissjoni klinika                                           | 9%            | 17%*                 |
| Fejqan tal-mukoża                                            | 15%           | 25%*                 |
| Remissjoni minghajr steroidi għal $\geq 90$ jum <sup>a</sup> | 6%<br>(N=140) | 13%*<br>(N=150)      |

### Ġimgha 8 u 52

|                            |     |       |
|----------------------------|-----|-------|
| Rispons li nżamm           | 12% | 24%** |
| Titjib li nżamm            | 4%  | 8%*   |
| Fejqaq tal-mukoża li nżamm | 11% | 19%*  |

Remissjoni klinika hi l-puntegġ Mayo  $\leq 2$  bl-ebda sottopuntegġ  $> 1$ ;

Rispons kliniku huwa tnaqqis mil-linja bażi fil-puntegġ Mayo ta'  $\geq 3$  punti u  $\geq 30\%$  flimkien ma' tnaqqis fil-puntegġ tal-fsada rettali [RBS]  $\geq 1$  jew RBS assolut ta' 0 jew 1;

\*p < 0.05 għal adalimumab *kontra* placebo tqabbil simili tal-proporzjonijiet

\*p < 0.001 għal adalimumab *kontra* placebo tqabbil simili tal-proporzjonijiet

<sup>a</sup> Minn dawk li rċievew il-kortikosteroidi fil-linja bażi

Minn dawk il-pazjenti li kellhom rispons f'Ġimgha 8, 47% kellhom rispons, 29% kienu f'remissjoni, 41% kellhom fejqaq tal-mukoża, u 20% kienu f'remissjoni minghajr steroidi għal  $\geq 90$  jum f'Ġimgha 52.

Bejn wiehded u ieħor 40% tal-pazjenti fi studju UC-II irċievew trattament anti-TNF preċedenti b'infliximab li ma rnexxiex. L-effikaċja ta' adalimumab f'dawk il-pazjenti kienet imnaqqsa meta mqabbel ma' dik f'pazjenti li qatt ma ħadu anti-TNF qabel. Fost dawk il-pazjenti li ma ħadimx trattament qabel b'anti-TNF, ir-remissjoni f'Ġimgha 52 intlaħqet fi 3% bi placebo u f'10% fuq adalimumab.

Pazjenti minn studji UC-I u UC-II kellhom l-għażla li jaqilbu għal studju ta' estensjoni fit-tul open-label (UC III). Wara 3 snin ta' terapija b'adalimumab, 75% (301/402) baqgħu f'remissjoni klinika skont il-puntegġ Mayo parzjali.

### Rati ta' dhul fl-isptar

Waqt 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-fergħa ta' pazjenti trattati b'adalimumab meta kkumparati mal-fergħa tal-placebo. Fil-grupp ta' pazjenti trattati b'adalimumab in-numru ta' dhul fl-isptar minhabba kwalunkwe kawża kien 0.18 għal kull sena ta' pazjent kontra 0.26 għal kull sena ta' pazjent fil-grupp tal-placebo u l-figuri li jikkorrispondu għal dhul fl-isptar relatati ma' UC kienu 0.12 għal kull sena ta' pazjent kontra 0.22 għal kull sena ta' pazjent.

### Kwalità tal-hajja

Fl-istudju UC-II, it-trattament b'adalimumab irriżulta f'titjib fil-puntegġ tal-Kwestjonarju tal-Marda Infjammatorja tal-Musrana (IBDQ).

### Uveite

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew iġġenerati f'pazjenti adulti b'uveite intermedja, posterjuri u panuveite mhux infettiva, minbarra pazjenti b'uveite anterjuri iżolata, f'żewġ studji randomizzati, double-masked, ikkontrollati bi placebo (UV I u II). Il-pazjenti rċievew placebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le li tibda ġimgha wara d-doża inizjali. Kienu permessi dożi stabbli konkometanti ta' immunosoppressant wiehded mhux bijologiku.

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

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

Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja fiż-żewġ studji kien “żmien għall-falliment tat-trattament”. Falliment tat-trattament kien definit minn eżitu multikomponent ibbażat fuq leżjonijiet korjoretinali

infjammatorji u/jew vaskulari retinali infjammatorji, grad taċ-ċellula tal-kompartiment anterjuri (AC), grad tal-haze vitruż (VH) u l-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA).

Pazjenti li temmew l-Istudji UV I u UV II kienu eliġibbli biex jirreġistraw fi studju ta' estenjoni fit-tul mhux ikkontrollat b'tul originarjament ippjanat ta' 78 ġimgha. Il-pazjenti thallew ikomplu fuq il-medikazzjoni tal-istudju wara Ġimgha 78 sakemm kellhom aċċess għal adalimumab.

#### Rispons kliniku

Riżultati minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw placebo (ara Tabella 17). Iż-żewġ studji wrew effett kmieni u sostnut ta' adalimumab fuq ir-rata tal-falliment tat-trattament kontra l-placebo (ara Figura 1).

**Tabella 17: Żmien għall-falliment tat-trattament fi studji UV I and UV II**

| Analizi<br>Trattament                                                            | N   | Nuqqas<br>N (%) | Żmien Medjan<br>għall-Falliment<br>(xhur) | HR <sup>a</sup> | CI 95% għal<br>HR <sup>a</sup> | valur p <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------|-------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|
| <b>Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara Ġimgha 6 fi studju UV I</b>  |     |                 |                                           |                 |                                |                      |
| 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              |
| <b>Żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara Ġimgha 2 fi studju UV II</b> |     |                 |                                           |                 |                                |                      |
| Analizi primarja (ITT)                                                           |     |                 |                                           |                 |                                |                      |
| Placebo                                                                          | 111 | 61 (55.0)       | 8.3                                       | -               | -                              | -                    |
| Adalimumab                                                                       | 115 | 45 (39.1)       | NE <sup>c</sup>                           | 0.57            | 0.39, 0.84                     | 0.004                |

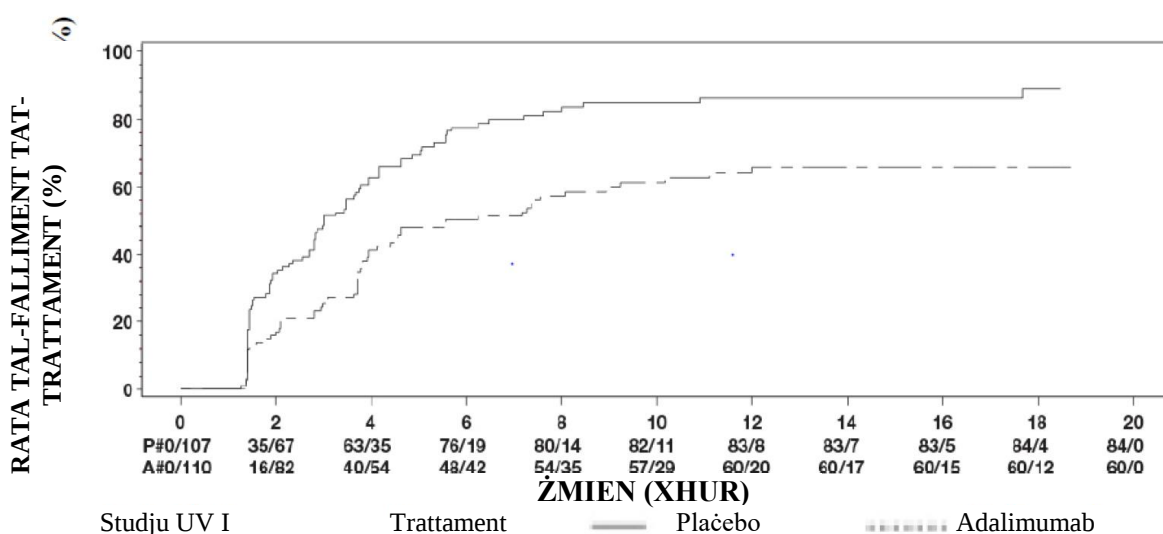
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara Ġimgha 6 (Studju UV I), jew fi jew wara Ġimgha 2 (Studju UV II), kien magħdud bħala avveniment. Dawk li waqfu minhabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċċensurati fiż-żmien li waqfu.

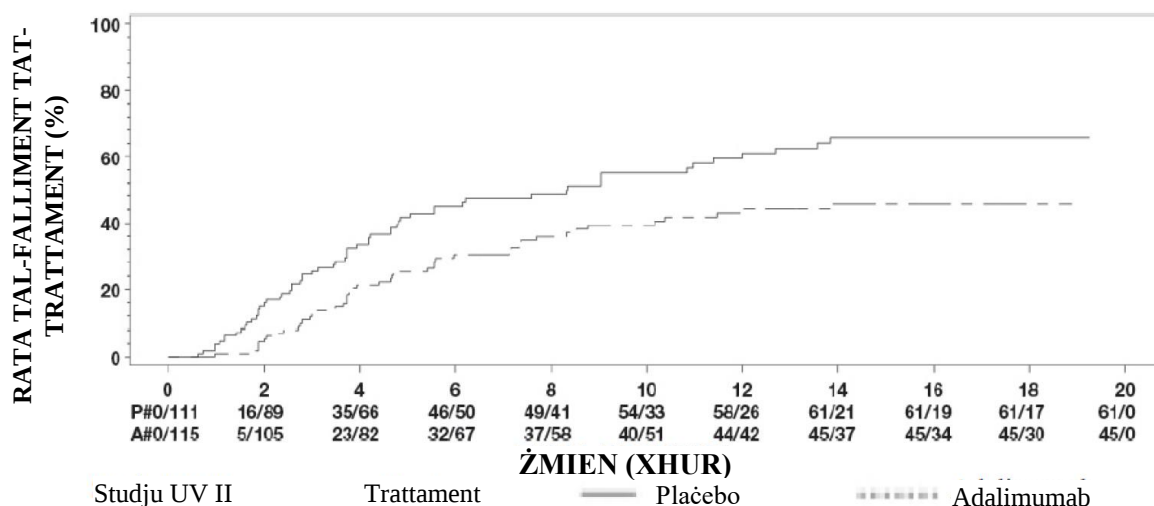
<sup>a</sup> HR ta' adalimumab kontra placebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.

<sup>b</sup> valur p miż-2 naħat minn test log rank.

<sup>c</sup> NE = ma jistax jiġi stmat Anqas minn nofs tal-individwi f'riskju kellhom avveniment.

**Figura 1: 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 f'Riskju); A# = Adalimumab (Numru ta' Avvenimenti/Numru f'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-424 individwu inklużi fl-estensjoni mhux ikkontrollata fit-tul tal-Istudji UV I u UV II, 60 individwu kienu meqjusa ineligibbli (eż. minhabba devjazzjonijiet jew minhabba kumplikazzjonijiet żviluppati sekondarji għal retinopatija dijabetika, minhabba kirurġija tal-katarretti jew vitrektomija) u kienu esklużi mill-analiżi primarja tal-effikaċja. Mit-364 pazjent li fadal, 269 pazjent evalwabbli (74%) laħqu 78 ġimgħa ta' trattament b'adalimumab open-label. Abbażi tal-approċċ tad-data osservata, 216 (80.3%) kienu f'sekwenza (l-ebda leżjoni infjammatorja attiva, grad ta' ċellula AC  $\leq 0.5+$ , grad VH  $\leq 0.5+$ ) b'doża ta' steroidi konkometanti ta'  $\leq 7.5$  mg kuljum, u 178 (66.2%) kienu bla kwiesċenza ta' steroidi. Il-BCVA tjebet jew inżammet (deterjorazzjoni ta'  $<5$  ittri) fi 88.6% tal-ġhajnejn f'ġimgħa 78. Id-data lil hinn minn Ġimgħa 78 kienet ġeneralment konsistenti ma' dawn ir-riżultati iżda n-numru ta' individwi rreġistrati naqas wara dan iż-żmien. B'kolloxx fost il-pazjenti li waqqfu l-istudju, 18% waqfu minhabba avvenimenti avversi, u 8% minhabba rispons insuffiċjenti għal trattament b'adalimumab.

### Kwalità tal-hajja

Eżiti rrappurtati mill-pazjenti rigward il-funzjonament relatat mal-vista kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab gie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tas-sottopunteggi b'differenzi medji statistikament sinifikanti għall-vistaġenerali, ugiġh fl-ġhajn, vista mill-qrib, is-saħħa mentali, u l-punteggi totali fi Studju UV I, u għall-vista ġenerali u s-saħħa mentali fl-Istudju UV II. Effetti relatati mal-vista ma kinux numerikament favur ta' adalimumab għall-vista tal-kulur fi Studju UVI u għal vista tal-kulur, vista periferali u l-vista mill-qrib fi Studju UV II.

### Immunogeniċità

Antikorpi anti-adalimumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'adalimumab. Il-formazzjoni ta' antikorpi anti-adalimumab hija assoċjata ma' zieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab. Ma jidher li hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-preżenza ta' antikorpi anti-adalimumab u l-okkorrenza ta' effetti avversi.

## Popolazzjoni pedjatrika

### *Hidradenitis suppurativa fl-adolesxenti*

M'hemm l-ebda prova klinika b'adalimumab f'pazjenti adolesxenti b'HS. L-effikaċja ta' adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolesxenti b'HS hija mbassra abbażi tal-effikaċja u r-relazzjoni ta' esponiment u rispons murija f'pazjenti adulti b'HS u l-probabbiltà li ż-żmien tal-marda, il-patofizjoloġija, u l-effetti tas-sustanza attiva huma sostanzjalment simili għal dawk tal-adulti fl-istess livelli ta' esponiment. Is-sigurtà tad-doża rrakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolesxenti b'HS hija bbażata fuq indikazzjoni inkroċjata tal-profil tas-sigurtà ta' adalimumab kemm f'adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriki b'doži simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

### *Il-marda Crohn (Crohn's Disease) pedjatrika*

Adalimumab ġie vvalutat fi prova multiċentrika, randomizzata, double-blind imfassla biex tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattament ta' induzzjoni u manteniment b'doži li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (< 40 kg jew ≥ 40 kg) f'192 individwu pedjatriku li għandhom bejn 6 u 17-il sena (inklużi), bil-marda ta' Crohn (CD) li hi moderata sa severa definita b'hala punteġġ tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn Pedjatrika (PCDAI) > 30. F'dawn l-individwi, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluż kortikosteroidi u/jew immunomodulatori) għal CD. L-individwi setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kinux jittolleraw infliximab.

L-individwi kollha rċewew terapija ta' induzzjoni open-label b'doża bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-Linja bażi tagħhom: 160 mg f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2 għal individwi ta' ≥ 40 kg, u 80 mg u 40 mg, rispettivament, għal individwi ta' <40 kg.

F'Ġimgha 4, l-individwi ġew randomizzati 1:1 fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom ta' dak iż-żmien għal reġimens ta' manteniment b'Doża Baxxa jew b' Doża Standard kif muri f'Tabella 18.

**Tabella 18: Reġimen 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 tal-istudju kien ir-remissjoni klinika f'Ġimgha 26, definita b'hala punteġġ PCDAI ≤ 10.

Ir-rati tar-remissjoni klinika u tar-rispons kliniku (definiti b'hala tnaqqis fil-punteġġ PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mil-Linja bażi) huma ppreżentati f'Tabella 19. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori huma ppreżentati f'Tabella 20.

**Tabella 19: Studju CD pedjatriku - remissjoni u rispons kliniku PCDAI**

|                                                              | Doża standard 40/20 mg eow<br>N=93 | Doża baxxa 20/10 mg eow<br>N=95 | valur p* |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------|
| <b>Ġimgha 26</b>                                             |                                    |                                 |          |
| Remissjoni klinika                                           | 38.7%                              | 28.4%                           | 0.075    |
| Rispons kliniku                                              | 59.1%                              | 48.4%                           | 0.073    |
| <b>Ġimgha 52</b>                                             |                                    |                                 |          |
| Remissjoni klinika                                           | 33.3%                              | 23.2%                           | 0.100    |
| Rispons kliniku                                              | 41.9%                              | 28.4%                           | 0.038    |
| *valur p li huwa paragon tad-Doża Standard kontra Doża Baxxa |                                    |                                 |          |

**Tabella 20: Studju CD pedjatriku, twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori u fejjan tal-fistuli**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Doża standard 40/20 mg eow</b> | <b>Doża baxxa 20/10 mg eow</b> | <b>valur p<sup>1</sup></b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| <b>Twaqqif tal-kortikosteroidi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>N=33</b>                       | <b>N=38</b>                    |                            |
| Ġimgħa 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 84.8%                             | 65.8%                          | 0.066                      |
| Ġimgħa 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 69.7%                             | 60.5%                          | 0.420                      |
| <b>Twaqqif tal-immunomodulatori<sup>2</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>N=60</b>                       | <b>N=57</b>                    |                            |
| Ġimgħa 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 30.0%                             | 29.8%                          | 0.983                      |
| <b>Remissjoni tal-fistula<sup>3</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>N=15</b>                       | <b>N=21</b>                    |                            |
| Ġimgħa 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 46.7%                             | 38.1%                          | 0.608                      |
| Ġimgħa 52                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 40.0%                             | 23.8%                          | 0.303                      |
| <sup>1</sup> valur p li huwa paragon tad-Doża Standard kontra Doża Baxxa.<br><sup>2</sup> It-terapija bl-immunosuppressanti setgħet tkun imwaqqfa biss f'Ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu jkun issodisfa l-kriterju tar-rispons kliniku<br><sup>3</sup> definita bħala l-gheluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-Linja bażi għal mill-inqas 2 viżti konsekuttivi wara l-Linja bażi |                                   |                                |                            |

Żidiet statistikament sinifikanti (titjib) mil-Linja bażi sa Ġimgħa 26 u 52 fl-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem u l-veloċità tat-tul kienu osservati fiż-żewġ gruppi tat-trattament.

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

Mitt pazjent (n=100) mill-Istudju Pedjatriku CD komplew fi studju ta' estensjoni fit-tul 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 skont il-PCDAI.

#### *Kolite ulċerattiva pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi prova multicentrika, randomized, double-blind f'93 pazjent pedjatriku minn età ta' 5 sa 17-il sena b'kolite ulċerattiva li hi minn moderata sa severa (punteġġ Mayo ta' 6 sa 12 b'sottopunteġġ tal-endoskopija ta' 2 sa 3 punti, ikkonfermat b'endoskopju li jinqara ċentralment) li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal terapija konvenzjonali. Bejn wiehied u iehor 16% tal-pazjenti fl-istudju kellhom trattament anti-TNF preċedenti li ma rnexxiex. Il-pazjenti li rċievew kortikosteroidi fir-reġistrazzjoni thallew inaqqsu ftit ftit it-terapija tagħhom bil-kortikosteroidi wara Ġimgħa 4.

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

Fit-8 Ġimgħa, 62 pazjent li wrew rispons kliniku skont il-Punteġġ Mayo Parzjali (PMS; definit bħala tnaqqis fil-PMS ta'  $\geq 2$  punti u  $\geq 30\%$  mil-Linja bażi) ġew randomizzati b'mod ugwali biex jirċievu trattament ta' manteniment double-blind b'adalimumab b'doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgħa (ew), jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgħa iva u ġimgħa le (eow). Qabel emenda fid-disinn tal-istudju, 12-il pazjent addizzjonali li wrew rispons kliniku skont il-PMS kienu randomizzati biex jirċievu placebo iżda ma kinux inkluzi fl-analiżi konfirmatorja tal-effikaċja.

Fegġ mill-ġdid tal-marda kien iddefinit bħala zieda fil-PMS ta' mill-inqas 3 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 0 sa 2 f'Ġimgha 8), mill-inqas 2 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 3 sa 4 f'Ġimgha 8), jew mill-inqas punt 1 (għal pazjenti b'PMS ta' 5 sa 6 f'Ġimgha 8).

Il-pazjenti li ssodisfaw il-kriterji għal fegġ mill-ġdid tal-marda f'Ġimgha 12 jew warajha ġew randomizzati biex jirċievu doża ta' induzzjoni mill-ġdid ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) jew doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) u komplew jirċievu r-regimen tad-doża ta' manteniment rispettiv tagħhom wara.

#### *Riżultati tal-effikaċja*

Il-punti tat-tmien koprimarji tal-istudju kienu remissjoni klinika skont il-PMS (definita bħala PMS  $\leq 2$  u l-ebda sottopunteġġ individwali  $> 1$ ) f'Ġimgha 8, u remissjoni klinika skont l-FMS (il-Punteġġ Mayo Shiġ) (definita bħala Punteġġ Mayo ta'  $\leq 2$  u l-ebda sottopunteġġ individwali  $> 1$ ) f'Ġimgha 52 f'pazjenti li kisbu rispons kliniku skont il-PMS f'Ġimgha 8.

Ir-rati ta' remissjoni klinika skont il-PMS f'Ġimgha 8 għal pazjenti f'kull wieħed mill-gruppi ta' induzzjoni ta' adalimumab double-blind huma pprezentati f'Tabella 21.

**Tabella 21: Remissjoni klinika skont il-PMS wara 8 ġimghat**

|                    | <b>Adalimumab<sup>a</sup></b><br><b>Massimu ta' 160 mg</b><br><b>f'Ġimgha 0 / Placebo</b><br><b>f'Ġimgha 1</b><br>N=30 | <b>Adalimumab<sup>b, c</sup></b><br><b>Massimu ta' 160 mg wara</b><br><b>Ġimgha 0 u Ġimgha 1</b><br>N=47 |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Remissjoni klinika | 13/30 (43.3%)                                                                                                          | 28/47 (59.6%)                                                                                            |

<sup>a</sup> Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0, placebo f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2

<sup>c</sup> Mhux inkludja doża ta' Induzzjoni open-label ta' Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2

Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċievu 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'Ġimgha 4 u Ġimgha 6

Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'Ġimgha 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punt tat-tmien

F'Ġimgha 52, ir-remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, ir-rispons kliniku skont l-FMS (iddefinit bħala tnaqqis fil-Punteġġ Mayo ta'  $\geq 3$  punti u ta'  $\geq 30\%$  mil-Linja bażi) f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, il-fejqa tal-mukoża (iddefinit bħala sottopunteġġ Mayo bl-endoskopju  $\leq 1$ ) f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li rkadew f'Ġimgha 8, u l-proporzjon ta' individwi f' remissjoni mingħajr kortikosteroidi skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8 kienu vvalutati f'pazjenti li rċievu adalimumab bid-doża ta' manteniment double-blind ta' massimu ta' 40 mg ew (0.6 mg/kg) u ta' massimu ta' 40 mg ew (0.6 mg/kg) (Tabella 22).

**Tabella 22: Riżultati tal-effikaċja f'Ġimgha 52**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Massimu ta' 40 mg eow<br/>N=31</b> | <b>Adalimumab<sup>b</sup><br/>Massimu ta' 40 mg ew<br/>N=31</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Remissjoni klinika f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'Ġimgha 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 9/31 (29.0%)                                                     | 14/31 (45.2%)                                                   |
| Rispons kliniku f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'Ġimgha 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 19/31 (61.3%)                                                    | 21/31 (67.7%)                                                   |
| Fejġan tal-mukoża f'dawk li kellhom rispons skont il-PMS f'Ġimgha 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 12/31 (38.7%)                                                    | 16/31 (51.6%)                                                   |
| Remissjoni klinika f'dawk f'remissjoni skont il-PMS f'Ġimgha 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9/21 (42.9%)                                                     | 10/22 (45.5%)                                                   |
| Remissjoni mingħajr kortikosteroidi f'Ġimgha 8<br>Dawk li rrispondew skont il-PMS <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 4/13 (30.8%)                                                     | 5/16 (31.3%)                                                    |
| <sup>a</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgha iva u ġimgha le<br><sup>b</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgha<br><sup>c</sup> F'pazjenti li rċiew kortikosteroidi konkomitanti fil-linja bażi<br>Nota: Pazjenti b'valuri nieqsa f'Ġimgha 52 jew li ġew randomizzati biex jirċievu trattament ta' induzzjoni mill-ġdid jew ta' manteniment kienu kkunsidrati li ma rrispondewx għall-punti tat-tmiem ta' Ġimgha 52 |                                                                  |                                                                 |

Il-punti tat-tmiem esploratorji addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu r-rispons kliniku skont l-Indiċi tal-Attività tal-Kolite Ulċerattiva Pedjatrika (PUCAI) (definit bħala tnaqqis fil-PUCAI ta'  $\geq 20$  punt mil-Linja bażi) u remissjoni klinika skont il-PUCAI (definit bħala PUCAI ta'  $< 10$ ) f'Ġimgha 8 u Ġimgha 52 (Tabella 23).

**Tabella 23: Riżultati tal-punti tat-tmiem esploratorji skont il-PUCAI**

|                                                                                   | <b>Ġimgha 8</b>                                                                                    |                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                   | <b>Adalimumab<sup>a</sup><br/>Massimu ta' 160 mg f'<br/>Ġimgha 0 / Placebo f'Ġimgha 1<br/>N=30</b> | <b>Adalimumab<sup>b,c</sup><br/>Massimu ta' 160 mg f'<br/>Ġimgha 0 u Ġimgha 1<br/>N=47</b> |
| Remissjoni klinika skont il-PUCAI                                                 | 10/30 (33.3%)                                                                                      | 22/47 (46.8%)                                                                              |
| Rispons kliniku skont il-PUCAI                                                    | 15/30 (50.0%)                                                                                      | 32/47 (68.1%)                                                                              |
|                                                                                   | <b>Ġimgha 52</b>                                                                                   |                                                                                            |
|                                                                                   | <b>Adalimumab<sup>d</sup><br/>Massimu ta' 40 mg eow<br/>N=31</b>                                   | <b>Adalimumab<sup>e</sup><br/>Massimu ta' 40 mg ew<br/>N=31</b>                            |
| Remissjoni klinika skont il-PUCAI<br>f'dawk li rrispondew skont il-PMS f'Ġimgha 8 | 14/31 (45.2%)                                                                                      | 18/31 (58.1%)                                                                              |
| Rispons kliniku skont il-PUCAI<br>f'dawk li rrispondew skont il-PMS f'Ġimgha 8    | 18/31 (58.1%)                                                                                      | 16/31 (51.6%)                                                                              |

<sup>a</sup> Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0, placebo f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2

<sup>b</sup> Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2

<sup>c</sup> Mhux inkluzja doża ta' Induzzjoni open-label ta' Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2

<sup>d</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgha iva u ġimgha le

<sup>e</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgha

Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċiew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'Ġimgha 4 u Ġimgha 6

Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'Ġimgha 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punti tat-tmiem

Nota 3: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'Ġimgha 52 jew li ġew randomizzati biex jirċievu trattament ta' induzzjoni mill-ġdid jew ta' manteniment kienu kkunsidrati bħala li ma kellhomx rispons għall-punti tat-tmiem għal Ġimgha 52

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

#### Kwalità tal-hajja

Ġie osservat titjib klinikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punteġġi ta' IMPACT III u tal-Indeboliment fil-Produttività tax-Xogħol u tal-Attivitajiet (WPAI) tal-indokraturi għall-gruppi ttrattati b'adalimumab.

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

#### Uveite pedjatrika

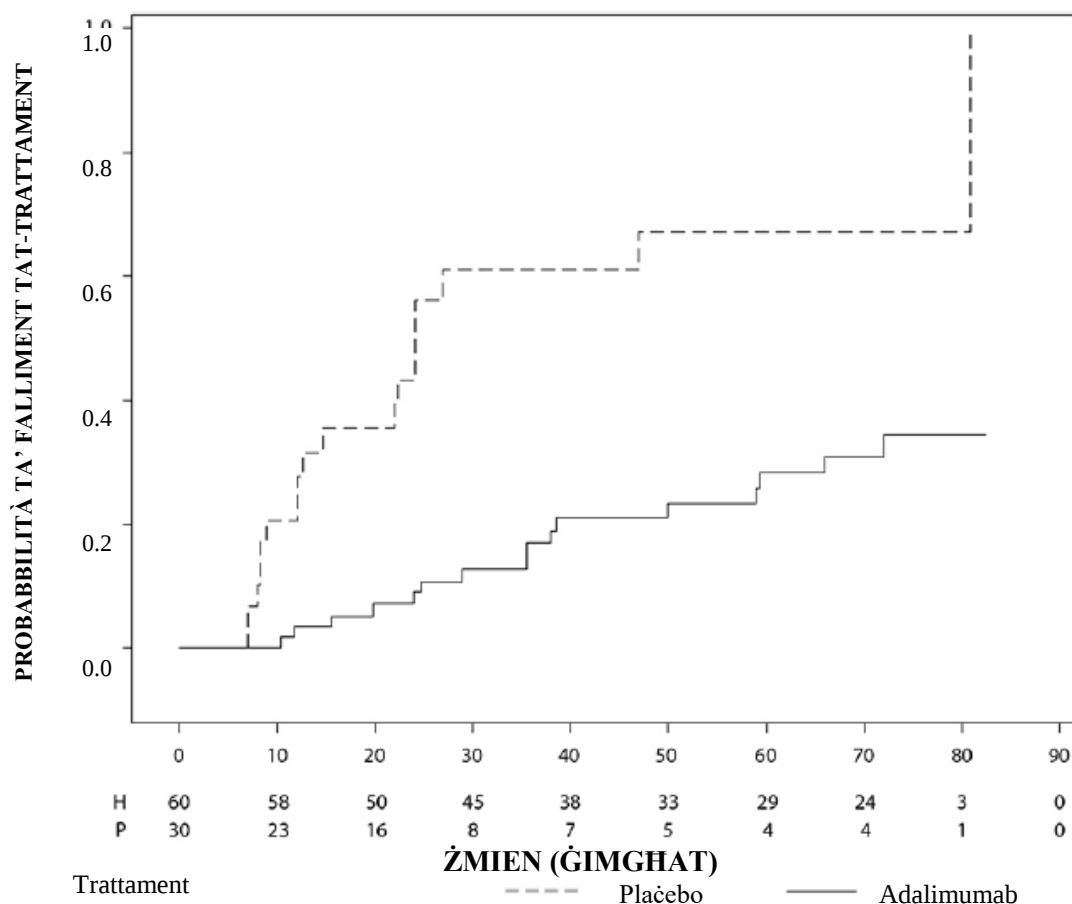
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju randomizzat, double-masked, ikkontrollat ta' 90 pazjent pedjatriku mill-età ta' sentejn jew aktar sa < 18-il sena b'uveite anterjuri mhux infettiva assoċjata ma' JIA attiva li kienu refrattarji għal mill-inqas 12-il ġimgha ta' trattament b'methotrexate. Il-pazjenti rċiew placebo jew 20 mg adalimumab (jekk <30 kg) jew 40 mg adalimumab (jekk ≥ 30 kg) ġimgha iva u ġimgha le flimkien mad-doża tagħhom tal-linja bażi ta' methotrexate.

Il-punt tat-tmiem primarju kien “żmien għall-falliment tat-trattament”. Il-kriterji li ddeterminaw il-falliment tat-trattament kienu aggravar jew nuqqas ta' titjib sostnut fl-infjammazzjoni okulari, titjib parzjali bl-iżvilupp ta' komorbiditajiet okulari sostnuti jew aggravar ta' komorbiditajiet okulari, użu mhux permess ta' prodotti mediċinali konkomitanti, u sospensjoni tat-trattament għal perjodu ta' żmien estiż.

#### Rispons kliniku

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

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



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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment u distribuzzjoni

Wara l-ġħoti taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kien bil-mod, bl-ogħla punt ta' konċentrazzjoni fis-seru jintlaħaq madwar 5 ijiem wara li jittiehed. Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' adalimumab stimata minn tliet studji li saru bil-prodott ta' referenza wara doża taħt il-ġilda waħda ta' 40 mg kienet ta' 64%. Wara dozi waħdenin meħuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjonijiet kienu proporzjonali għad-doża. Wara dozi ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tneħħija varjat minn 11 sa 15 ml/siegħa, il-volum ta' distribuzzjoni ( $V_{ss}$ ) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-fażi terminali kienet ta' bejn wieħed u ieħor ġimgħtejn. Il-konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' diversi pazjenti b'artrite reumatika varjaw minn 31-96% minn dawk fis-seru.

Wara l-ġħoti taħt il-ġilda ta' 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti bl-artrite reumatika (RA) adulti, il-konċentrazzjonijiet mimimi fissi medji kienu madwar 5 µg/ml (mingħajr methotrexate konkomitanti) u 8 sa 9 µg/ml (b'methotrexate konkomitanti), rispettivament. Il-livelli minimi fissi fis-seru ta' adalimumab żdiedu bejn wieħed u ieħor proporzjonalment mad-doża wara dożaġġ taħt il-ġilda ta' 40 u 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le u kull ġimgħa.

F'pazjenti adulti bil-psorjasi, il-konċentrazzjoni minima medja fissi kienet ta' 5 µg/ml waqt trattament ta' monoterapija ta; adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'pazjenti adulti b'HS, doża ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'80 mg f'Ġimgħa 2 kisbu konċentrazzjonijiet baxxi t'adalimumab fis-seru ta' madwar 7 sa 8 µg/ml f'Ġimgħa 2 u Ġimgħa 4. Il-

konċentrazzjoni minima medja f'Ġimgha 12 sa Ġimgha 36 kienet madwar 8 sa 10 µg/ml waqt trattament ta' adalimumab 40 mg kull ġimgha.

L-esponiment ta' adalimumab f'pazjenti HS adolexxenti kien imbassar permezz ta' mmudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi tal-poolazzjoni abbażi ta' farmakokinetika ta' indikazzjoni inkroċjata f'pazjenti pedjatriċi ohra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika taż-żgħażaġh, marda ta' Crohn pedjatrika, u artrite relatata mal-entesite). L-iskeda rakkomandata ta' dożaġġ ta' HS adolexxenti hija 40 mg ġimgha iva u ġimgha le. Minhabba li l-esponiment għal adalimumab jista' jiġi affettwat mid-daqs tal-ġisem, adolexxenti b'piż tal-ġisem oġhla u rispons inadegwat jistgħu jibbenefikaw milli jirċievu d-doża rakkomandata għall-adulti ta' 40 mg kull ġimgha.

F'pazjenti bil-marda ta' Crohn, id-doża tat-tagħbija ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgha 0 segwita b'40 mg adalimumab f'Ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimi fis-seru ta' adalimumab ta' bejn wiehded u iehor 5.5 µg/ml matul il-perjodu tal-induzzjoni. Doża tat-tagħbija ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 segwita b'80 mg adalimumab f'Ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimi fis-seru ta' adalimumab ta' bejn wiehded u iehor 12 µg/ml matul il-perjodu tal-induzzjoni. F'pazjenti bil-marda ta' Crohn li rċew doża ta' manteniment ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le ġew osservati livelli minimi medji fissi ta' bejn wiehded u iehor 7 µg/ml.

F'pazjenti pedjatriċi b'CD li hi moderata sa severa, id-doża tal-induzzjoni ta' adalimumab open-label kienet 160/80 mg jew 80/40 mg f'Ġimghat 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddependi fuq il-cut-off tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'Ġimgha 4, il-pazjenti ġew randomizzati 1:1 jew għad-doża standard (40/20 mg ġimgha iva u ġimgha le) jew doża baxxa (20/10 mg ġimgha iva u ġimgha le) fil-gruppi ta' trattament ta' manteniment abbażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. Il-konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-seru milhuqa f'Ġimgha 4 kienu  $15.7 \pm 6.6$  µg/ml għall-pazjenti ta'  $\geq 40$  kg (160/80 mg) u  $10.6 \pm 6.1$  µg/ml għall-pazjenti ta'  $< 40$  kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti li baqgħu jiehdu t-terapija randomizzata tagħhom, il-konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab f'Ġimgha 52 kienu  $9.5 \pm 5.6$  µg/ml għall-grupp ta' doża standard u  $3.5 \pm 2.2$  µg/ml għall-grupp ta' doża baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantenuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu trattament b'adalimumab ġimgha iva u ġimgha le għal 52 ġimgha. Għal pazjenti li d-doża tagħhom żdidet minn ġimgha iva u ġimgha le għal reġimen ta' kull ġimgha, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet fis-seru ta' adalimumab f'Ġimgha 52 kienet  $15.3 \pm 11.4$  µg/ml (40/20 mg, kull ġimgha) u  $6.7 \pm 3.5$  µg/ml (20/10 mg, kull ġimgha).

F'pazjenti li għandhom kolite ulċerattiva, doża tat-tagħbija ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 segwita b'adalimumab 80 mg f'Ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimi fis-seru ta' adalimumab ta' bejn wiehded u iehor 12 µg/ml matul il-perjodu tal-induzzjoni. F'pazjenti li jbatu mill-kolite ulċerattiva li rċew doża ta' manteniment ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le ġew osservati livelli minimi medji fissi ta' bejn wiehded u iehor 8 µg/ml.

Wara l-ghoti taht il-ġilda tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgha iva u ġimgha le lil pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva, il-konċentrazzjoni minima medja fi stat fiss ta' adalimumab fis-seru kienet ta'  $5.01 \pm 3.28$  µg/ml f'Ġimgha 52. Għall-pazjenti li rċievu 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgha, il-konċentrazzjoni minima medja (±SD) fi stat fiss ta' adalimumab fis-seru kienet ta'  $15.7 \pm 5.60$  µg/ml f'Ġimgha 52.

F'pazjenti adulti b'uweite, doża ta' tagħbija ta' adalimumab 80 mg f'Ġimgha 0 segwita b'adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le li jibdew minn Ġimgha 1, irriżultat f' medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wiehded u iehor 8 sa 10 µg/ml.

L-esponiment ta' adalimumab f'pazjenti b'uweite pedjatrika kien imbassar bl-użu ta' mmudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni bbażata fuq farmakokinetika ta' indikazzjoni inkroċjata f'pazjenti pedjatriċi ohra (psorjasi pedjatrika, artrite idjopatika taż-żgħażaġh, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata mal-entesite). M'hemmx data dwar l-esponiment kliniku dwar l-użu

ta' doża tat-tagħbija fi tfal ta' <6 snin. L-esponimenti mbassra jindikaw li fin-nuqqas ta' methotrexate, doża tat-tagħbija tista' twassal għal żieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

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

#### Relazzjoni bejn l-esponiment u r-rispons fil-popolazzjoni pedjatrika

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

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

#### Eliminazzjoni

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni b'data minn aktar minn 1,300 pazjent b'RA wriet xejra lejn tneħħija apparenti oghla ta' adalimumab b'piz tal-ġisem li żdied. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piz, is-sess u l-età jidhru li għandhom effett minimu fuq it-tneħħija ta' adalimumab. Ġie osservat li l-livelli fis-seru ta' adalimumab hieles (mhux imwaħħal ma' antikorpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu.

#### Indeboliment epatiku jew renali

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

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-tossiċità waqt l-iżvilupp embrijofetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid fuq xadini cynomolgus b'0, 30 u 100 mg/kg (9-17-il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' ħsara kkaġunata b'adalimumab fuq il-feti. La saru studji karċinoġeniċi, u lanqas valutazzjoni standard ta' fertilità u toossiċità wara t-twelid b'adalimumab minhabba n-nuqqas ta' mudelli adegwati għal antikorp b'reattività inkroċjata limitata għal TNF tal-annimali gerriema u l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti fl-annimali gerriema.

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sodium chloride

Sucrose

Polysorbate 80

Ilma għall-injezzjonijiet

Aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

## **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**

3 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

Siringa mimlija għal-lest waħda tista' tinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux aktar minn 30-il jum. Is-siringa mimlija għal-lest għandha tintrema jekk ma tintużax fil-perjodu ta' 30-il jum.

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

0.8 ml soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa tal-ħġieġ mimlija għal-lest tat-tip I b'labra fissa ta' 29-gauge, flangijiet tas-swaba' estiżi u protezzjoni mil-labra, u tapp tal-plaġer (gomma bromobutyl).

Daqsijiet tal-pakkett: siringa waħda mimlija għal-lest ippakkjata f'folja tal-PVC/PE, b'kuxxinett tal-alkoħol.

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

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

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

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

EU/1/21/1590/007

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Novembru 2021

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

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

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) 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  
MEDIĊINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi attiva/i

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
L-Iżlanda

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

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Il-Ġermanja

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
L-Iżlanda

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

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

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

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

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

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

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

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

### **• Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

- infezzjonijiet, li jinkludu tuberkułożi
- kanċer
- problemi fis-sistema nervuża
- tilqim

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA TAL-KARTUN GHAL SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Siringa mimlija għal-lest waħda ta' 0.4 ml fiha 40 mg adalimumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet, aċidu idrokloriku u sodium hydroxide.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest 1  
Kuxxinett tal-alkoħol 1  
2 siringi mimlija għal-lest  
2 kuxxinetti tal-alkoħol  
6 siringi mimlija għal-lest  
6 kuxxinetti tal-alkoħol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**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(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża.

Ara l-fuljett għal dettalji dwar hażna alternattiva.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

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

EU/1/21/1590/001

EU/1/21/1590/002

EU/1/21/1590/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Libmyris 40 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**

**TEST TAL-FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

STADA Arzneimittel AG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Għal-informazzjoni dwar il-hażna, ara l-fuljett.

40 mg/0.4 ml

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Libmyris 40 mg injezzjoni  
adalimumab  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

40 mg/0.4 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KAXXA TAL-KARTUN GHAL PINNA MIMLIJA GHAL-LEST****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Pinna mimlija għal-lest waħda ta' 0.4 ml fiha 40 mg adalimumab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet, aċidu idrokloriku u sodium hydroxide.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pinna mimlija għal-lest 1  
Kuxxinett tal-alkoħol 1  
2 pinen mimlija għal-lest  
2 kuxxinetti tal-alkoħol  
6 pinen mimlija għal-lest  
6 kuxxinetti tal-alkoħol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

JIS

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

Ahžen fi frigg. Tagħmlux fil-friża.

Ara l-fuljett għal dettalji dwar hażna alternattiva.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

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

EU/1/21/1590/004

EU/1/21/1590/005

EU/1/21/1590/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Libmyris 40 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**TEST TAL-FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

STADA Arzneimittel AG

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Għal informazzjoni dwar il-ħażna, ara l-fuljett.

40 mg/0.4 ml

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN</b><br><b>TIKKETTA TAL-PINNA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Libmyris 40 mg injezzjoni  
adalimumab  
SC

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

40 mg/0.4 ml

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

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

Libmyris 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
adalimumab

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

Siringa mimlija għal-lest waħda ta' 0.8 ml fiha 80 mg  
adalimumab

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Sodium chloride, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet, aċidu idrokloriku u sodium  
hydroxide.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest 1  
Kuxxinett tal-alkoħol 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taħt il-gilda.  
Għal użu ta' darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

JIS

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

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża.  
Ara l-fuljett għal dettalji dwar hażna alternattiva.  
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' 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 TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

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

EU/1/21/1590/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Libmyris 80 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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI</b> |
|-----------------------------------------------------|

|                       |
|-----------------------|
| <b>TEST TAL-FOLJA</b> |
|-----------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|--------------------------------------|

Libmyris 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
adalimumab

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

STADA Arzneimittel AG

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

Għal informazzjoni dwar il-ħażna, ara l-fuljett.

80 mg/0.8 ml

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Libmyris 80 mg injezzjoni  
adalimumab  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

80 mg/0.8 ml

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Libmyris 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 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 ma tibda tuża Libmyris u waqt it-trattament b'Libmyris. Żomm din il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent fuqek waqt it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Libmyris tiegħek.**
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Libmyris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Libmyris
3. Kif għandek tuża Libmyris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Libmyris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

#### 1. X'inhum Libmyris u għalxiex jintuża

Libmyris fih is-sustanza attiva adalimumab.

Libmyris jintuża biex jittratta:

- Artrite reumatika
- Artrite idjopatika poliartrikulari taż-żgħażaġh
- Artrite relatata mal-entesite
- Ankylosing Spondylitis
- Spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis
- Artrite psorjatika
- Psorjasi tal-plakka
- Hidradenitis suppurativa
- Il-marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva
- Uveite mhux infettiva

Is-sustanza attiva f'Libmyris, adalimumab, hija antikorp monoklonali uman. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jehlu ma' mira speċifika.

Il-mira ta' adalimumab hija proteina msejha fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF $\alpha$ ), li hija involuta fis-sistema immuni (tad-difiża) u hija preżenti f'livelli oghla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jingħaqad ma' TNF $\alpha$ , Libmyris jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dan il-mard.

### Artrite reumatika

L-artrite reumatika hi marda infjammatorja tal-ġogi.

Libmyris jintuża biex jittratta artrite reumatika li hi moderata sa severa fl-adulti. Għall-ewwel tista' tingħata medicini oħra li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

Libmyris jista' ukoll jintuża għat-trattament tal-artrite reumatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma trattament preċedenti b'methotrexate.

Libmyris jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda infjammatorja u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod iktar liberu.

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Libmyris għandux jintuża ma' methotrexate jew waħdu.

### Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh

L-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh hija marda infjammatorja tal-ġogi.

Libmyris tintuża biex jittratta artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh f'pazjenti minn età ta' sentejn jew aktar. Għall-ewwel tista' tingħata medicini oħra li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Libmyris għandux jintuża ma' methotrexate jew waħdu.

### Artrite relatata mal-entesite

L-artrite relata mal-entesite hija marda infjammatorja tal-ġogi u l-postijiet fejn l-għerūq jingħaqdu mal-għadam.

Libmyris jintuża biex jittratta artrite relatata mal-entesite f'pazjenti minn età ta' 6 snin. Għall-ewwel tista' tingħata medicini oħra li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

### Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*Ankylosing spondylitis AS*) u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis huma mard infjammatorju tas-sinsla tad-dahar.

Libmyris jintuża biex jittratta ankylosing spondylitis severa u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis fl-adulti. Għall-ewwel inti tista' tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

### Artrite psorjatika

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

Libmyris jintuża biex jittratta artrite psorjatika fl-adulti. Libmyris jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod iktar liberu. Għall-ewwel inti tista' tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

### Psorjasi tal-plakka

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' ta' ġilda ħomor, bil-frak u bil-qxur mgħottija bi qxur lewn il-fidda. Il-psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li għeġleghom jitfarrku, jihxienu u joghlew minn mas-sodda tad-difer li jista' jikkawża uġiġ.

Libmyris jintuża biex jittratta

- psorjasi tal-plakka kronika li hi moderata sa severa fl-adulti u
- psorjasi tal-plakka kronika severa fit-tfal u fl-adolesxenti b'età minn 4 sa 17-il sena li t-terapija topika u l-fototerapija jew ma hadmux tajjeb hafna fihom jew mhumiex adattati għalihom.

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejha akne inversa) hija marda infjammatorja tal-ġilda kronika u hafna drabi bl-uġiġ. Is-sintomi jistgħu jinkludu noduli sensitivi (boċċi) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistgħu jnixxu l-materja. Din taffettwa l-aktar partijiet speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, l-abt, in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u l-warrani. Tista' sseħħ ukoll ċikatriċi fil-partijiet affettwati.

Libmyris jintuża biex jittratta

- hidradenitis suppurativa li hi moderata sa severa fl-adulti u
- hidradenitis suppurativa li hi moderata sa severa fl-adolesxenti minn 12 sa 17-il sena.

Libmyris jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li kkawżati mill-marda u l-uġiġ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

### Il-marda ta' Crohn

Il-marda Crohn hija marda infjammatorja tal-apparat tad-diġestjoni.

Libmyris jintuża biex jittratta

- il-marda ta' Crohn li hi moderata sa severa fl-adulti u
- il-marda ta' Crohn li hi moderata sa severa fit-tfal u fl-adolesxenti li għandhom bejn 6 sa 17-il sena.

Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

### Kolite ulċerattiva

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

Libmyris jintuża biex jittratta

- kolite ulċerattiva li hi moderata sa severa fl-adulti u
- kolite ulċerattiva li hi minn moderata sa severa fit-tfal u fl-adolesxenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena

Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

### Uveite mhux infettiva

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajnejn.

Libmyris jintuża biex jittratta

- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' wara l-ghajn
- tfal b'uveite mhux infettiva kronika minn età ta' sentejn jew aktar b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' quddiem tal-ghajn

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis tal-vista u/jew il-preżenza ta' floaters fl-ghajnejn (tiek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Libmyris jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Libmyris

### Tużax Libmyris

- Jekk inti allergiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek tuberkulożi attiva jew infezzjonijiet severi oħra (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, pereżempju, deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-snien.
- Jekk għandek insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Libmyris.

#### Reazzjonijiet allergiċi

- Jekk inti jkollok reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Libmyris u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

#### Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluz infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (pereżempju, ulċera fir-rigħel) ikkonsulta lit-tabib tiegħek qabel tibda Libmyris. Jekk ikollok xi dubju, ikkuntatja lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qed tirċievi t-trattament b'Libmyris, jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk għandek problemi fil-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu:
  - tuberkulożi
  - infezzjonijiet ikkawżati minn virusis, fungi, parassiti jew batterji
  - infezzjoni severa fid-demm (sepsis)
 F'każijiet rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-snien. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tuża Libmyris għal ftit żmien.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk toqgħod jew tivvjaġġa f'postijiet fejn l-infezzjonijiet fungali (pereżempju histoplasmosis, coccidioidomycosis jew blastomycosis) huma komuni hafna.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek infezzjonijiet li jergħu jidhru jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment waqt li tkun qed tiehu Libmyris. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tagħtu attenzjoni speċjali lis-sinjali ta' infezzjoni waqt li tkun qed tiehu trattament b'Libmyris. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ta' infezzjonijiet, bħal deni, feriti, thossok għajjen jew problemi tas-snien.

## Tuberkulozi

- Huwa importanti hafna li tghid lit-tabib tieghek jekk qatt kellek tuberkulozi, jew jekk kont f'kontatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulozi. Jekk ghandek tuberkulozi attiva, tużax Libmyris.
  - Peress illi gew irrappurtati kazijiet ta' tuberkulozi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, qabel tibda Libmyris, it-tabib tieghek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulozi. Dan jinkludi evalwazzjoni medika fid-dettall li tinkludi l-istorja medika tieghek u testijiet adattati tal-iskrinjar (pereżempju *X-rays* tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq u r-rizultati ta' dawn it-testijiet għandhom jitniżżlu fuq il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** tieghek.
  - It-tuberkulozi tista' tiżviluppa matul it-terapija anke jekk inti rċievejt trattament għall-prevenzjoni tat-tuberkulozi.
  - Jekk jidhru sintomi tat-tuberkulozi (pereżempju, sogħla li ma titlaqx, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' enerġija, deni hafif), jew xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tieghek immedjatament.

## Epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus tal-epatite B (HBV), jekk ghandek HBV attiva jew jekk tahseb li ghandek riskju li taqdek l-HBV, għid lit-tabib tieghek.
  - It-tabib tieghek għandu jittestjak għal HBV. F'persuni li jgħorru HBV, adalimumab jista' jikkaguna l-attivazzjoni tal-virus mill-ġdid
  - F'xi kazijiet rari, speċjalment jekk tkun qed tiehu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-HBV tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

## Kirurgija jew proċeduri dentali

- Jekk inti se tagħmel kirurgija jew proċeduri dentali għid lit-tabib tieghek li qed tiehu Libmyris. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Libmyris għal ftit żmien.

## Mard li jnaqqas il-majelin

- Jekk inti ghandek jew tiżviluppa marda li tnaqqas il-majelin (marda li taffettwa s-saff iżolanti madwar in-nervituri, bħal sklerozi multipla), it-tabib tieghek se jiddeċiedi jekk ghandek tirċievi jew tkomplix tirċievi Libmyris. Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tesperjenza sintomi bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn tieghek jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem tieghek.

## Tilqim

- Ċerti vaċċini jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet u m'għandhomx jingħataw waqt li tkun qed tirċievi Libmyris.
  - Iċċekkja mat-tabib tieghek qabel ma tiehu xi vaċċin.
  - Huwa rakkomandat li t-tfal, jekk possibbli, jingħataw it-tilqim skedat kollu għall-età tagħhom qabel ma jibdew it-trattament b'Libmyris.
  - Jekk hadt Libmyris waqt li kont tqila, it-tarbija tieghek jista' jkollha riskju oghla li taqbadha infezzjoni bħal din sa madwar ħames xhur wara l-aħħar doża ta' Libmyris li tkun irċievejt waqt it-tqala. Huwa importanti li tghid lit-tabib tat-tarbija tieghek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Libmyris waqt it-tqala tieghek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tieghek tkun tista tiehu xi tilqim.

## Insuffiċjenza tal-qalb

- Jekk ghandek insuffiċjenza tal-qalb hafifa u qed tigi ttrattat b'Libmyris, l-istat tal-insuffiċjenza tal-qalb tieghek għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib tieghek. Huwa importanti li tghid

lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi godda jew li jaggravaw ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha f'saqajk), għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi Libmyris.

#### Deni, tbengil, hrug ta' demm jew tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-gisem jista' ma jirnexxilux jipproduċi biżżejjed ċelluli tad-demm li jiġġieldu l-infezzjonijiet jew li jgħinu biex tieqaf il-fsada tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tiżviluppa tbengil hafif jew johroglok id-demm faċilment, jew tidher pallidu hafna, ċempel lit-tabib tiegħek minnufih.

#### Kanċer

- Kien hemm każijiet rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li kienu qed jieħdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukaw t-TNF.
  - Persuni b'artrite reumatika serja li kellhom il-marda għal żmien twil jista' jkollhom riskju oġġla mill-medja li taqbadhom linfoma (kanċer li jaffettwa s-sistema linfatika) u lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun).
  - Jekk tieħu Libmyris jista' jikber r-riskju li taqbad linfoma, jew kanċers oħra. F'każijiet rari, deher tip mhux komuni u sever ta' linfoma f'pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati b'azathioprine jew 6-mercaptopurine.
  - Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu azathioprine jew 6-mercaptopurine ma' Libmyris.
  - Ġew osservati każijiet ta' kanċer tal-ġilda mhux melonoma f'pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab.
  - Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, jidher leżjonijiet tal-ġilda godda jew jekk il-leżjonijiet eżistenti jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' kanċers, minbarra linfoma, f'pazjenti b'tip speċifiku ta' marda tal-pulmun li tissejjaħ Marda Pulmonari Ostruttiva Kronika (COPD) ittrattati b'imblokkatur ieħor tat-TNF. Jekk inti tbat minn COPD, jew tpejjeper hafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek jekk it-trattament b'imblokkatur tat-TNF huwiex adattat għalik.

#### Mard awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, it-trattament b'Libmyris jista' jirriżulta f'sindrome li jixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek, jekk isehhu sintomi bħal raxx bla spjegazzjoni persistenti, deni, uġiġh fil-ġogi jew gheja.

#### **Tfal u adolexxenti**

- Tilqim: jekk ikun possibbli, it-tfal għandhom jinżammu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Libmyris.

#### **Mediċini oħra u Libmyris**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

M'għandekx tieħu Libmyris ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi li ġejjin minhabba riskju miżjud ta' infezzjoni serja:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris jista' jittiehed flimkien ma':

- methotrexate
- ċerti agenti antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (pereżempju, sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb injettabbli)

- steroidi jew mediċini għall-uġiġ, li jinkludu mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs).

Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

### Tqala u treddiġh

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex tipprevjeni t-tqala u tkompli l-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Libmyris.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Libmyris għandu jintuża biss waqt tqala jekk ikun hemm bżonnu.
- Skont studju tat-tqala, ma kien hemm ebda riskju oġġla ta' difetti fit-twelid meta l-omm kienet irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Libmyris jista' jintuża waqt it-treddiġh.
- Jekk inti tirċievi Libmyris waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju oġġla li taqbadha infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa bl-użu tiegħek ta' Libmyris waqt it-tqala tiegħek qabel it-tarbija tirċievi xi vaċċin. Għal aktar informazzjoni dwar it-vaċċini ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

### Sewqan u thaddim ta' magni

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

### Libmyris fih is-sodju

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 0.4 ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## 3. Kif għandek tuża Libmyris

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

Id-dożi rrakkomandati għal Libmyris f'kull wieħed mill-użi approvati huma murija fit-tabella li ġejja. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi qawwa oħra ta' Libmyris jekk ikollok bżonn doża differenti.

| <b>Artrite reumatika, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis</b> |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                                                                                                               | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b> | <b>Noti</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Adulti                                                                                                                                                     | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le               | <p>Fl-artrite reumatika, methotrexate jitkompla waqt li tkun qed tuża Libmyris. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhuwiex adattat, Libmyris jista' jingħata wahdu.</p> <p>Jekk inti tbatì minn artrite reumatika u ma tkunx qed tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Libmyris, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik</p> |

|  |  |                                                              |
|--|--|--------------------------------------------------------------|
|  |  | Libmyris 40 mg kull ġimġha jew 80 mg ġimġha iva u ġimġha le. |
|--|--|--------------------------------------------------------------|

#### Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh

| Età jew piż tal-ġisem                                                              | Kemm għandek tiehu u kemm-il darba? | Noti             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' sentejn jew aktar li jiżnu 30 kg jew aktar | 40 mg ġimġha iva u ġimġha le        | Mhux applikabbli |

#### Artrite relatata mal-entesite

| Età jew piż tal-ġisem                                                | Kemm għandek tiehu u kemm-il darba? | Noti             |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Tfal, żgħażaġh u adulti minn età ta' 6 snin li jiżnu 30 kg jew aktar | 40 mg ġimġha iva u ġimġha le        | Mhux applikabbli |

#### Psorjasi tal-plakka

| Età jew piż tal-ġisem                                                    | Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?                                                                                                               | Noti                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adulti                                                                   | L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwita minn 40 mg ġimġha iva u ġimġha le li tibda ġimġha wara l-ewwel doża. | Jekk ma jkollokx rispons adegwat, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimġha jew 80 mg ġimġha iva u ġimġha le. |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar | L-ewwel doża ta' 40 mg, segwita minn 40mg ġimġha wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimġha iva u ġimġha le.                         | Mhux applikabbli                                                                                                                |

#### Hidradenitis suppurativa

| Età jew piż tal-ġisem                                               | Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Noti                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adulti                                                              | L-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess jum) ġimagħtejn wara. Wara ġimagħtejn ohra, kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimġha jew 80 mg ġimġha iva u ġimġha le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek. | Huwa rakkomandat li tuża prodott tal-hasil antisettiku kuljum fuq il-partijiet affettwati.                                                                                                                                            |
| Adolexxenti minn età ta' 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar | L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwita minn 40 mg ġimġha iva u ġimġha le li tibda ġimġha wara l-ewwel doża.                                                                                                                                                                                                           | Jekk għandek rispons mhux adegwat għal Libmyris 40 mg ġimġha iva u ġimġha le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimġha jew 80 mg ġimġha iva u ġimġha le.<br>Huwa rakkomandat li tuża prodott tal-hasil antisettiku |

|  |  |                                     |
|--|--|-------------------------------------|
|  |  | kuljum fuq il-partijiet affettwati. |
|--|--|-------------------------------------|

| <b>Il-marda ta' Crohn</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                              | <b>Kemm għandek tiegħu u kemm-il darba?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Noti</b>                                                                                   |
| Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar   | <p>L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet f'jum wiehed), segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara.</p> <p>Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi l-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed) ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p> | It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg | <p>L-ewwel doża ta' 40 mg, segwita minn 20 mg ġimagħtejn wara.</p> <p>Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib jista' jippreskrivi l-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed) segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.*</p>                                                                                                                                                             | It-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-doża sa 20 mg kull ġimgħa.*                     |

\* Libmyris huwa disponnibbli biss bħala siringa mimlija lesta ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija lesta ta' 80 mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tamministra Libmyris lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas minn doża shiħa ta' 40 mg.

| <b>Kolite ulċerattiva</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b> | <b>Kemm għandek tiegħu u kemm-il darba?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Noti</b>                                                                                   |
| Adulti                       | <p>L-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess jum) ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p> | It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin li jiżnu inqas minn 40 kg | L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwita minn 40 mg (injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara.<br>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.                                                                                      | Għandek tkompli tieħu adalimumab bid-doża tas-soltu tiegħek, anke wara li tagħlaq 18-il sena. |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar  | L-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess jum) ġimagħtejn wara.<br>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. | Għandek tkompli tieħu adalimumab bid-doża tas-soltu tiegħek, anke wara li tagħlaq 18-il sena. |

| <b>Uveite mhux infettiva</b>                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                                | <b>Kemm għandek tieħu u kemm-il darba?</b>                                                                                                        | <b>Noti</b>                                                                                                                                                                                                                  |
| Adulti                                                                      | L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. | Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema immuni jistgħu jtkomplew waqt li tuża Libmyris. Libmyris jista' jingħata wkoll waħdu.                                                                           |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' sentejn jew aktar li jiżnu mill-inqas 30 kg | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le                                                                                                                      | It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.<br>Libmyris huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate. |

### **Mod ta' kif u mnejn jingħata**

Libmyris jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

### **Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif tinjetta Libmyris huma pprovduti f'sezzjoni 7, "Istruzzjonijiet għall-użu".**

#### **Jekk tuża Libmyris aktar milli suppost**

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Libmyris aktar ta' spiss minn kif qallek it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek u għidilhom li hadt aktar. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra tal-mediċina, anke jekk tkun vojta.

#### **Jekk tinsa tuża Libmyris**

Jekk tinsa tagħti lilek innifsek injezzjoni, għandek tinjetta d-doża ta' Libmyris li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-hin li inti suppost toħodha f'jum normali, daqslikieku ma nsejtx doża.

#### **Jekk tieqaf tuża Libmyris**

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Libmyris għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jirritornaw jekk tieqaf tuża Libmyris.

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Ħafna mill-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu trattament. L-effetti sekondarji jistgħu jseħħu sa mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Libmyris.

##### **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin**

- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allergika
- nefha fil-wicċ, fl-idejn u fis-saqajn
- diffikultà biex tieħu n-nifs u biex tibra'
- qugħ ta' nifs meta tagħmel attività fizika jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn

##### **Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun, jekk tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin**

- sinjali ta' infezzjoni bhal deni, thossok marid, feriti, problemi tas-snien, hruq meta tgħaddi l-awrina
- thossok dgħajjed jew għajjen
- sogħla
- tingiż
- tnemnim
- tara doppju
- dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn
- boċċa jew ferita miftuħa li ma tfixx
- sinjali u sintomi li jissuġerixxu disturbi tad-demmi bhal deni persistenti, tbengi, hruq ta' demm, tkun pallidu

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji elenkati hawn taht, li ġew osservati b'adalimumab:

##### **Komuni hafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu ugiġ, nefha, ħmura jew ħakk)
- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju (li jinkludu riħ, imnieher iqattar, infezzjoni fis-sinus, pulmonite)
- ugiġ ta' ras
- ugiġ addominali
- dardir u rimettar
- raxx
- ugiġ muskoluskeletiku

##### **Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demmi u influwenza)
- infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite)
- infezzjonijiet fil-gilda (li jinkludu 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 fl-apparat respiratorju
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- infezzjonijiet tal-fungu
- infezzjonijiet fil-ġogi
- tumuri beninni

- kanċer tal-ġilda
- reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaġuni)
- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi dipressjoni)
- ansjetà
- diffikultà biex torqod
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tingiż, tirziħ jew tnefnim
- emigranja
- kompressjoni fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġiġħ fin-naħa ta' isfel tad-dahar u uġiġħ fir-riglejn)
- disturbi fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- infjammazzjoni tal-kappell tal-għajnejn u nefha fl-għajnejn
- vertiġni (sensazzjoni ta' sturdament jew tħoss il-kamra ddur bik)
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mghaġġel
- pressjoni għolja tad-demm
- fwawar
- ematoma (ġbir ta' demm barra mill-vażi)
- sogħla
- aźma
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demm gastrointestinali
- dispepsja (indigestjoni, nefha, ħruq ta' stonku)
- mard ta' rifluss aċiduż
- sindrome ta' sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott)
- ħakk
- raxx li jqabbdek il-ħakk
- tbengil
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħal ekżema)
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- zieda fil-ħruġ tal-għaraq
- telf tax-xagħar
- bidu jew aggravar ta' psorjasi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- problemi tal-kliewi
- uġiġħ fis-sider
- edima (nefha)
- deni
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil
- fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

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

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułożi u infezzjonijiet oħra li jfegġu meta r-reżistenza 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
- kanċer li jaffetwa s-sistema limfatika
- melanoma
- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, il-ġilda u l-limfonodi (jidhru l-aktar komuni bħala sarkoġdożi)

- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-važi)
- tregħid (roghda)
- newropatija (disturb tan-nervituri)
- puplesija
- telf ta' smiġħ, žanżin
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit
- problemi fil-qalb li jikkawżaw qtugħ ta' nifs jew nefha fl-għekiesi
- attack tal-qalb
- borża fil-ħajt ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud ġo vina, imblukkar ta' važu
- 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-fluwidu fl-ispazju plewrali)
- infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża uġiġħ sever fiż-żaqq u fid-dahar
- diffikultà biex tibra'
- edema fil-wiċċ (nefha tal-wiċċ)
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- xaħam żejjed fil-fwied
- għaraq billejl
- ċikatriċi (marki fuq il-ġilda)
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra)
- interruzzjonijiet fl-irqad
- impotenza
- infjammazzjonijiet

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

- lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun)
- reazzjoni allergika severa b'xokk
- sklerosi multipla
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv tal-ġhajn u s-sindrome ta' Guillain-Barré li jista' jikkawża dgħufija fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fid-dirġhajn u l-parti ta' fuq tal-ġisem)
- il-qalb tieqaf tippompja d-demm
- fibrozi fil-pulmun (ċikatriċi fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-imsaren (toqba fl-imsaren)
- epatite
- riattivazzjoni ta' epatite B
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immuni tal-ġisem stess)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-važi fil-ġilda)
- sindrome ta' Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu telqa ġenerali, deni, uġiġħ ta' ras u raxx)
- edema fil-wiċċ (nefha fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi
- eritema multiforme (raxx infjammatorju tal-ġilda)
- sindrome li jixbah lil dak tal-lupus
- anġjoedema (nefha lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda vjola fl-aħmar bil-ħakk)

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- linfoma taċ-ċellula T epatosplenika (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi jkun fatali)
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari marbut mal-infezzjoni tal-virus 8 tal-herpes fil-bniedem. Is-sarkoma ta' Kaposi tidher l-iżjed bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda

- insuffiċjenza tal-fwied
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijożite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dghufija fil-muskoli)
- zieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira)

Xi effetti sekondarji li kienu osservati b'adalimumab jista' ma jkollhomx sintomi u jistgħu jiġu skoperti biss minn testijiet tad-demmm. Dawn jinkludu:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- kejl baxx fid-demmm għaċ-ċelluli bojod tad-demmm
- kejl baxx fid-demmm għaċ-ċelluli ħomor tad-demmm
- zieda fil-lipidi fid-demmm
- zieda fl-enzimi tal-fwied

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- kejl għoli fid-demmm għaċ-ċelluli bojod tad-demmm
- kejl baxx fid-demmm għall-ġlejlits
- zieda fl-aċidu uriku fid-demmm
- kejl anormali fid-demmm għas-sodium
- kejl baxx fid-demmm għall-kalċju
- kejl baxx fid-demmm għall-fosfat
- zokkor għoli fid-demmm
- kejl għoli fid-demmm ta' lactate dehydrogenase
- awtoantikorpi preżenti fid-demmm
- potassju tad-demmm baxx

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

- kejl tal-bilirubina elevat (test tad-demmm tal-fwied)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- kejl bax fid-demmm għaċ-ċelluli bojod tad-demmm, ċelluli ħomor tad-demmm u l-għadd ta' plejtlits

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

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek 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 mniżżla 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 Libmyris**

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

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

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**Hażna Alternattiva:**

Meta jkun hemm bżonn (pereżempju meta tkun qed tivvjaġġa), siringa mimlija għal-lest waħda ta' Libmyris tista' tkun maħżuna f'temperatura bejn 20°C sa 25°C għal-perjodu massimu sa 30-il jum – kun ċert li tilqa' mid-dawl. Meta tohroġha mill-friġġ għall-hażna f'20°C sa 25°C, is-siringa **għandha tintuża fi żmien 30-il-jum jew tintrema**, anke jekk terġa' titpoġġa fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta s-siringa tkun inharget l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data li meta tghaddi għandek tarmiha.

Tużax din il-medicina jekk il-likwidu jkun imċajpar, ikun hemm bdil fil-kulur, jew ikun hemm frak jew partikoli fih.

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-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

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

### **X'fih Libmyris**

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma sodium chloride, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet, aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH), sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### **Kif jidher Libmyris u l-kontenut tal-pakkett**

Libmyris 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest bil-protezzjoni tal-labra hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f' soluzzjoni ta' 0.4 ml.

Is-siringa mimlija għal-lest ta' Libmyris hi siringa tal-ħġieġ li fiha soluzzjoni ta' adalimumab.

Kull pakkett fih 1, 2 jew 6 siringi mimlija għal-lest ippakkjati f' folja, b'1, 2 jew 6 kuxxinett(i) tal-alkoħol.

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

Libmyris jista' jiġi bħala siringa mimlija għal-lest u/jew pinna mimlija għal-lest.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Il-Ġermanja

### **Manifatturi**

Ivers-Lee CSM

Marie-Curie-Str.8

79539 Lörrach

Il-Ġermanja

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 101

L-Iżlanda

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Il-Ġermanja

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

### **België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z o o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

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

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina, inkluż vidjo dwar kif tuża s-siringa mimlija lesta, tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

.

## 7. Istruzzjonijiet għall-użu

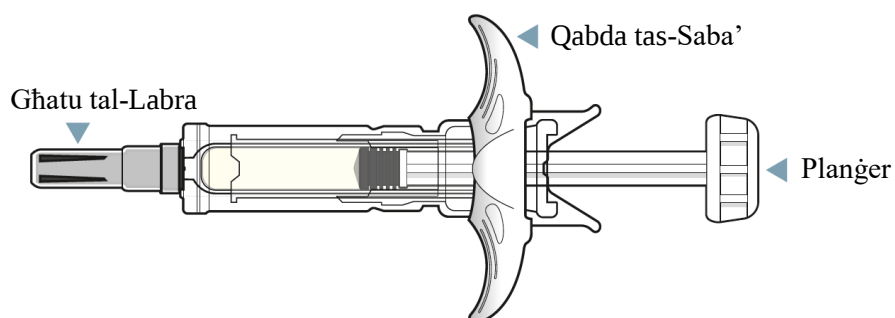
### ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UŻU

**Libmyris (adalimumab) siringa mimlija għal-lest**

**40 mg/0.4 ml soluzzjoni għall-injezzjoni, għal użu taht il-ġilda**

**Aqra sew dawn l-istruzzjonijiet għall-użu qabel ma tuża Libmyris siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss**

**Libmyris siringa mimlija għal-lest**



**Informazzjoni importanti li għandek tkun taf qabel ma tinjetta Libmyris siringa mimlija għal-lest li tintuża darba**

#### **Informazzjoni importanti:**

- Għal injezzjoni taht il-ġilda biss
- **Tużax** is-siringa u ċempel lill-fornitur tat-trattament tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek jekk:
  - Il-likwidu jkun imċajpar, tilef il-kulur, jew għandu biċċiet jew frak fih
  - Id-data ta' skadenza għaddiet
  - Il-likwidu jkun ġie ffrizāt (anke jekk maħlul) jew thalla f'dawl tax-xemx dirett
  - Is-siringa mimlija għal-lest twaqqgħet jew tfarrket
- Żomm l-għatu fuq il-labru sa eżatt qabel ma tingħata l-injezzjoni. Żomm Libmyris fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Ara s-sezzjoni 5 fil-fuljett ta' tagħrif għal kif tahzen siringa mimlija għal-lest ta' Libmyris li tintuża darba biss.

#### **Qabel tinjetta:**

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandu jurik kif tuża Libmyris siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss qabel tużaha għall-ewwel darba.

#### **Użi tas-siringa adalimumab attwali:**

Anke jekk użajt siringi adalimumab ohra fis-suq fil-passat, jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet kompletament sabiex tifhem kif tuża sew dan l-apparat qabel ma tipproma tinjetta.

#### **Għandek mistoqsijiet dwar l-użu ta' Libmyris siringa mimlija għal-lest?**

Kellem lill-fornitur tat-trattament tas-saħħa tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

#### **Thejjija biex tinjetta Libmyris siringa mimlija għal-lest**

**PASS 1: Ohroġ is-siringa mill-frigġ u saħhanha għal 20°C sa 25°C għal 15-30 minuta**

1.1 Ohroġ Libmyris mill-frigġ (ara l-Figura A).

1.2 Halli Libmyris f'temperatura ta' 20°C sa 25°C għal 15 sa 30 minuta qabel ma tinjetta (ara l-Figura B).

- **M'ghandekx** tneħhi l-ghatu tal-labra griż waqt li thalli lil Libmyris tilhaq 20 C sa 25°C
- **M'ghandekx** issaħħan Libmyris b'xi mod ieħor. Pereżempju, **issaħħanhiex** fil-microwave jew fl-ilma jaħraq
- **M'ghandekx** tuża is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu kien iffriżat (anke jekk mahlul)

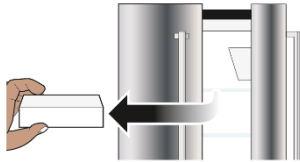


Figura A



Figura B

## PASS 2: Iċċekkja d-data ta' skadenza u l-mediċina likwida

2.1 Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest (ara l-Figura C).

- **M'ghandekx** tuża s-siringa mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza (JIS) tkun għaddiet.

2.2 Iċċekkja l-mediċina likwida fis-siringa biex tiżgura li hija ċara u bla kulur (il-Figura Ċ).

- **M'ghandekx** tuża s-siringa u ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek jekk il-likwidu jkun imċajpar, bla kulur, jew għandu biċċiet jew frak fih

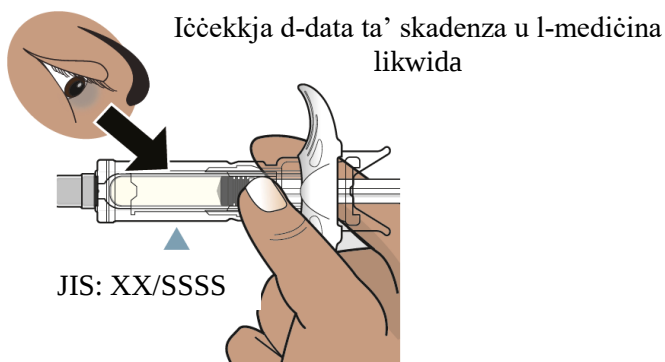


Figura Ċ

## PASS 3: Iġbor il-provvisti u aħsel idejk

3.1 Poġġi dawn li ġejjin fuq superfiċje ċatt u nadif (ara l-Figura D):

- Siringa mimlija għal-lest 1 li tintuża darba biss u kuxxinett tal-alkoħol
- Tajjara jew kuxxinett tal-garża (mhux inkluż)
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu reżistenti għat-titqib (mhux inkluż). Ara l-Pass 9.

Kuxxinett  
tal-alkohol

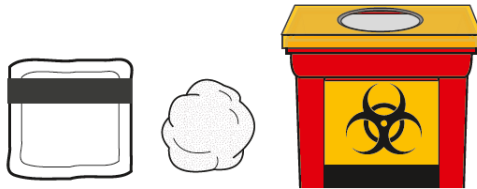


Figura D.

3.2 Aħsel u xxotta jdek (ara l-Figura E).

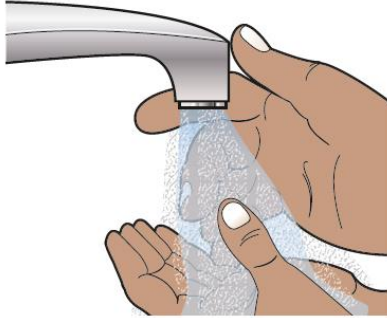


Figura E

### **Injezzjoni ta 'Libmyris siringa mimlija għal-lest**

#### **PASS 4: Aghżel u naddaf sit tal-injezzjoni**

4.1 Aghżel sit tal-injezzjoni (ara l-Figura F):

- Fuq in-naħa ta' quddiem tal-koxox tiegħek jew
- Fuq l-addome tiegħek (żaqqek) mill-inqas 5 cm miż-żokra tiegħek.
- Differenti mill-aħħar sit tal-injezzjoni tiegħek (mill-inqas 3 cm mill-aħħar sit tal-injezzjoni).

4.2 Imsaħ is-sit tal-injezzjoni b' movement ċirkolari bil-kuxxinett tal-alkohol (ara l-Figura G).

- Tinjettax minn ġol-hwejjeg.
- Tinjettax fil-ġilda li tkun sensittiva, imbenġla, ħamra, iebsa, b'ċikatriċi, jkollha stretch marks, jew partijiet bil-psorjasi.

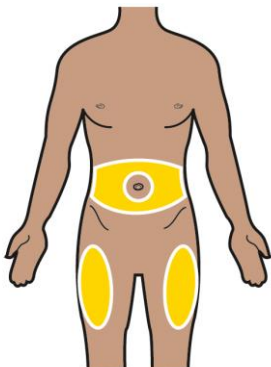


Figura F



Figura G

## PASS 5: Nehhi l-ghatu tal-labra

5.1 Żomm is-siringa mimlija għal-lest f'id wahda (ara l-Figura H).

5.2 Iġbed bil-mod f'daqqa l-ghatu tal-labra bl-id l-oħra (ara l-Figura H).

- Armi l-ghatu tal-labra.
- M'għandekx terġa tagħlaq bl-ghatu.
- Tmissx il-labra bis-swaba' tiegħek jew thallix il-labra tmiss ma' xi wiċċ.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest bil-labra tipponta 'l fuq. Tista' tara l-arja fis-siringa mimlija għal-lest. Bil-mod, imbotta l-plaġer 'il ġewwa sabiex timbotta l-arja mil-labra.
- Jista' jkun li tara qatra ta' likwidu fit-tarf tal-labra. Dan huwa normali.

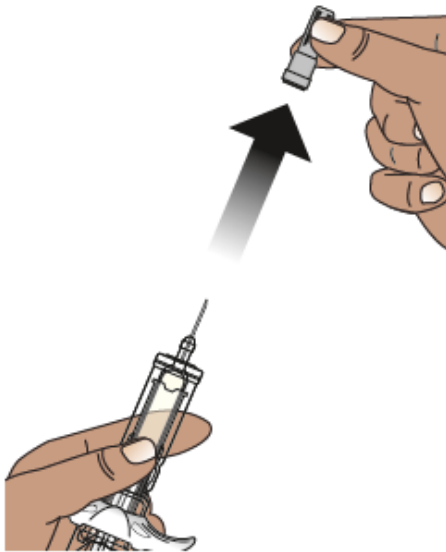


Figura H

## PASS 6: Aqbad is-siringa u oqros il-ġilda

6.1 Żomm is-siringa mimlija għal-lest mil-parti tan-nofs, f'id wahda bejn is-suba' l-kbir u t-tieni suba', bħal meta żżomm lapes (ara l-Figura I). Tiġbidx lura l-plaġer fi kwalunkwe hin.

6.2 Aghfas bil-mod (oqros) il-parti tal-ġilda mnaddfa fis-sit tal-injezzjoni tiegħek (addome jew koxxa) bl-id l-oħra tiegħek (ara l-Figura J). Żomm il-ġilda sewwa.



Figura I



Figura J

## PASS 7: Injetta l-medicina

7.1 Dahhal il-labra fil-ġilda maqrusa f'angolu ta' madwar 45 grad billi tuża moviment ta' dart malajr (ara l-Figura K).

- Meta l-labra tkun ġewwa, itlaq il-ġilda li qed iżżomm.

7.2 Imbotta bil-mod il-plaġer sa ġewwa, sakemm il-likwidu kollu ikun injettat u s-siringa mimlija għal-lest tkun vojta (ara l-Figura L).

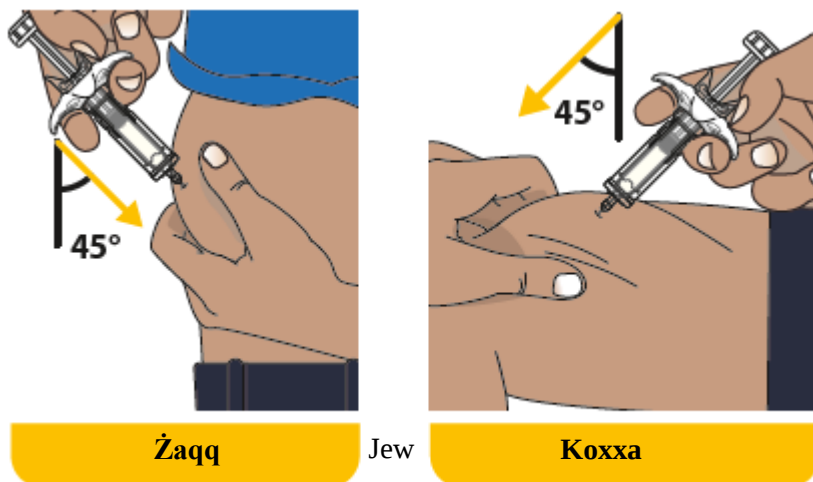


Figura K

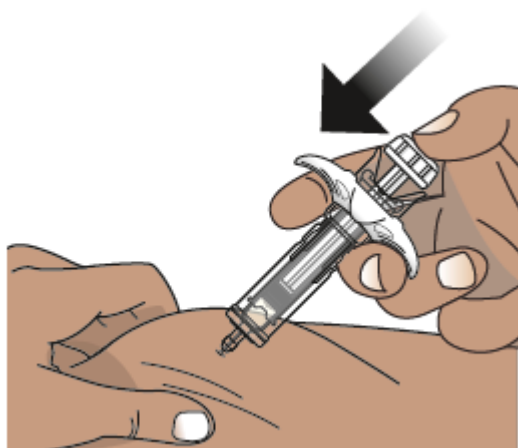


Figura L

## PASS 8: Halli s-siringa mimlija għal-lest tiġbed lura l-labra mill-ġilda

8.1 Bil-mod nehhi s-suba' tiegħek minn mal-plaġer. Il-plaġer se jimxi 'l fuq mas-suba' tiegħek u se jiġbed lura l-labra mis-sit, fil-protezzjoni tal-labra (ara l-Figura M).

- Il-labra mhix se tingibed lura sakemm il-likwidu kollu ma jigix injettat. Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk taħseb li ma tajtx id-doża shiha.
- Huwa normali li tara molla madwar il-virga tal-plaġer wara li l-labra tingibed lura.

8.2 Wara li tlesti l-injezzjoni, poġġi t-tajjara jew biċċa garża fuq il-ġilda fuq is-sit tal-injezzjoni.

- **M'ghandekx** toghrok.
- Fsada ħafifa fil-sit tal-injezzjoni hija normali.

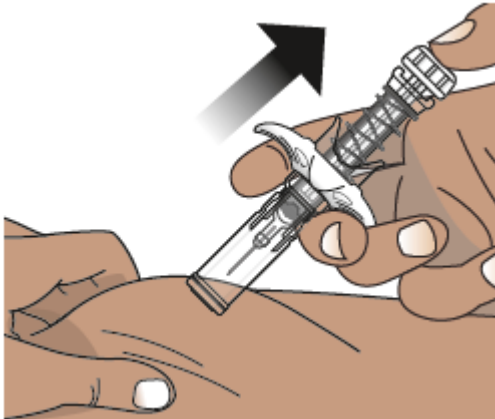


Figura M

### **Rimi ta' Libmyris siringa mimlija għal-lest**

#### **PASS 9: Armi s-siringa użata f'kontenitur għal oġġetti li jaqtgħu**

9.1 Poġġi l-labar, is-siringi u l-oġġetti użati li jaqtgħu f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu mill-ewwel wara l-użu (ara l-Figura N).

- **M'ghandekx** tarmi labar u siringi waħidhom fil-kontenitur għar-rimi d-dar tiegħek.

9.2 L-ghatu tal-labara, il-kuxxinett tal-alkohol, it-tajjara jew il-kuxxinett bil-garża, u l-imballaġġ jistgħu jitqiegħdu fil-kontenitur għar-rimi d-dar tiegħek.



Figura N

### **Informazzjoni addizzjonali dwar ir-rimi**

- Jekk m'għandekx kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu, tista' tuża kontenitur tad-dar li huwa:
  - magħmul minn plastik sod,
  - jista' jingħalaq b'għatu ssikkat u reżistenti għat-titqib, mingħajr ma l-oġġetti li jaqtgħu jkunu jistgħu joħorġu,
  - wieqaf u stabbli waqt l-użu,
  - reżistenti għat-tnixxija, u
  - ittikkettat sew biex iwissi dwar skart perikoluż ġewwa l-kontenitur.

Meta l-kontenitur tiegħek għar-rimi tal-oġġetti li jaqtgħu jkun kważi mimli, ikollok bżonn issegwi l-linji gwida lokali tiegħek għall-mod it-tajjeb kif tarmi l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu.

**M'għandekx** tarmi l-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu fil-kontenitur għar-rimi d-dar tiegħek. **M'għandekx** tirriċikla l-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu.

Jekk għandek xi mistoqsijiet ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-ghajnuna.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Libmyris 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 tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn 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 ma tibda tuża Libmyris u waqt it-trattament b'Libmyris. Żomm din il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** fuqek **waqt it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Libmyris li hadt**.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Libmyris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Libmyris
3. Kif għandek tuża Libmyris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Libmyris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

#### 1. X'inhum Libmyris u għalxiex jintuża

Libmyris fih is-sustanza attiva adalimumab.

Libmyris jintuża biex jittratta:

- Artrite reumatika
- Artrite idjopatika poliartrikulari taż-żgħażaġh
- Artrite relatata mal-entesite
- Ankylosing spondylitis
- Spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis
- Artrite psorjatika
- Psorjasi tal-plakka
- Hidradenitis suppurativa
- Il-marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva
- Uveite mhux infettiva

Is-sustanza attiva f'Libmyris, adalimumab, hija antikorp monoklonali uman. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jehlu ma' mira speċifika.

Il-mira ta' adalimumab hija proteina msejha fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF $\alpha$ ), li hija involuta fis-sistema immuni (tad-difiża) u hija preżenti f'livelli oghla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jingħaqad ma' TNF $\alpha$ , Libmyris jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dan il-mard.

### Artrite reumatika

L-artrite reumatika hi marda infjammatorja tal-ġogi.

Libmyris jintuża biex jittratta artrite reumatika li hi moderata sa severa fl-adulti. Għall-ewwel tista' tingħata medicini oħra li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

Libmyris jista' ukoll jintuża għat-trattament tal-artrite reumatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma trattament preċedenti b'methotrexate.

Libmyris jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda infjammatorja u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod iktar liberu.

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Libmyris għandux jintuża ma' methotrexate jew waħdu.

### Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh

L-artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh hija marda infjammatorja tal-ġogi.

Libmyris tintuża biex jittratta artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh f'pazjenti minn età ta' sentejn jew aktar. Għall-ewwel tista' tingħata medicini oħra li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Libmyris għandux jintuża ma' methotrexate jew waħdu.

### Artrite relatata mal-entesite

L-artrite relata mal-entesite hija marda infjammatorja tal-ġogi u l-postijiet fejn l-għerūq jingħaqdu mal-għadam.

Libmyris jintuża biex jittratta artrite relatata mal-entesite f'pazjenti minn età ta' 6 snin. Għall-ewwel tista' tingħata medicini oħra li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

### Ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis huma mard infjammatorju tas-sinsla tad-dahar.

Libmyris jintuża biex jittratta ankylosing spondylitis severa u spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis fl-adulti. Għall-ewwel inti tista' tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

### Artrite psorjatika

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

Libmyris jintuża biex jittratta artrite psorjatika fl-adulti. Libmyris jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod iktar liberu. Għall-ewwel inti tista' tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

### Psorjasi tal-plakka

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' ta' ġilda ħomor, bil-frak u bil-qxur mgħottija bi qxur lewn il-fidda. Il-psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li għeġleghom jitfarrku, jihxienu u joghlew minn mas-sodda tad-difer li jista' jikkawża uġiġh.

Libmyris jintuża biex jittratta

- psorjasi tal-plakka kronika li hi moderata sa severa fl-adulti u
- psorjasi tal-plakka kronika severa fit-tfal u adolexxenti b'età minn 4 sa 17-il sena li għalihom terapija topika u fototerapija jew ma hadmux tajjeb hafna jew mhumix adattati

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejha akne inversa) hija marda infjammatorja tal-ġilda kronika u hafna drabi bl-uġiġh. Is-sintomi jistgħu jinkludu noduli sensitivi (boċċi) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistgħu jnixxu l-materja. Din taffettwa l-aktar partijiet speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, l-abt, in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaq u l-warrani. Tista' sseħh ukoll ċikatriċi fil-partijiet affettwati.

Libmyris jintuża biex jittratta

- hidradenitis suppurativa li hi moderata sa severa fl-adulti u
- hidradenitis suppurativa li hi moderata sa severa fl-adolexxenti minn 12 sa 17-il sena.

Libmyris jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li kkawżati mill-marda u l-uġiġh li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

### Il-marda ta' Crohn

Il-marda Crohn hija marda infjammatorja tal-apparat tad-diġestjoni.

Libmyris jintuża biex jittratta

- il-marda ta' Crohn li hi moderata sa severa fl-adulti u
- il-marda Crohn li hi moderata sa severa fit-tfal u adolexxenti minn 6 sa 17-il sena

Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

### Kolite ulċerattiva

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

Libmyris jintuża biex jittratta

- kolite ulċerattiva li hi moderata sa severa fl-adulti u
- kolite ulċerattiva minn li hi moderata sa severa fit-tfal u fl-adolexxenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena

Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

### Uveite mhux infettiva

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajnejn.

Libmyris jintuża biex jittratta

- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' wara l-għajnejn

- tfal b'uveite mhux infettiva kronika minn età ta' sentejn jew aktar b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' quddiem tal-ġajjn

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis tal-vista u/jew il-preżenza ta' floaters fl-ġajnejn (tieked suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Libmyris jahdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Libmyris

### Tużax Libmyris

- Jekk inti allergiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek tuberkulożi attiva jew infezzjonijiet severi oħra (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, pereżempju, deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-sniien.
- Jekk għandek insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Libmyris.

#### Reazzjonijiet allergiċi

- Jekk inti jkollok reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharħir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Libmyris u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

#### Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluz infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (pereżempju, ulċera fir-riġel) ikkonsulta lit-tabib tiegħek qabel tibda Libmyris. Jekk ikollok xi dubju, ikkuntatja lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qed tirċievi t-trattament b'Libmyris, jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk għandek problemi fil-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu:
  - tuberkulożi
  - infezzjonijiet ikkawżati minn virusis, fungi, parassiti jew batterji
  - infezzjoni severa fid-demm (sepsis)
 F'każijiet rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-sniien. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tuża Libmyris għal ftit żmien.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk toqghod jew tivvjagġa f'postijiet fejn l-infezzjonijiet fungali (pereżempju histoplasmosis, coccidioidomycosis jew blastomycosis) huma komuni hafna.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek infezzjonijiet li jerġgħu jidhru jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment waqt li tkun qed tiehu Libmyris. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tagħtu attenzjoni speċjali lis-sinjali ta' infezzjoni waqt li tkun qed tiehu trattament b'Libmyris. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ta' infezzjonijiet, bħal deni, feriti, thossok għajjen jew problemi tas-sniien.

## Tuberkulozi

- Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek tuberkulozi, jew jekk kont f'kontatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulozi. Jekk għandek tuberkulozi attiva, tużax Libmyris.
  - Peress illi gew irrappurtati każijiet ta' tuberkulozi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, qabel tibda Libmyris, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulozi. Dan jinkludi evalwazzjoni medika fid-dettall li tinkludi l-istorja medika tiegħek u testijiet adattati tal-iskrinjar (pereżempju *X-rays* tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq u r-riżultati ta' dawn it-testijiet għandhom jitnizzlu fuq il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** tiegħek.
  - It-tuberkulozi tista' tiżviluppa matul it-terapija anke jekk inti rċievejt trattament għall-prevenzjoni tat-tuberkulozi.
  - Jekk jidhru sintomi tat-tuberkulozi (pereżempju, sogħla li ma titlaqx, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' enerġija, deni hafif), jew xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

## Epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandek HBV attiva jew jekk tahseb li għandek riskju li taqdek l-HBV, għid lit-tabib tiegħek.
  - It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. F'persuni li jgħorru HBV, adalimumab jista' jikkaguna l-attivazzjoni tal-virus mill-ġdid
  - F'xi każijiet rari, speċjalment jekk tkun qed tieħu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-HBV tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

## Kirurgija jew proċeduri dentali

- Jekk inti se tagħmel kirurgija jew proċeduri dentali għid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Libmyris. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Libmyris għal ftit żmien.

## Mard li jnaqqas il-majelin

- Jekk inti għandek jew tiżviluppa marda li tnaqqas il-majelin (marda li taffettwa s-saff iżolanti madwar in-nervituri, bħal sklerozi multipla), it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandek tirċievi jew tkomplix tirċievi Libmyris. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza sintomi bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn tiegħek jew tnemnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem tiegħek.

## Tilqim

- Ċerti vaċċini jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet u m'għandhomx jingħataw waqt li tkun qed tirċievi Libmyris.
  - Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tieħu xi vaċċin.
  - Huwa rakkomandat li t-tfal, jekk possibbli, jingħataw it-tilqim skedat kollu għall-età tagħhom qabel ma jibdew it-trattament b'Libmyris.
  - Jekk hadt Libmyris waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju oghla li taqbadha infezzjoni bħal din sa madwar hames xhur wara l-aħħar doża ta' Libmyris li tkun irċievejt waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa, dwar l-użu ta' Libmyris minnek waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek tkun tista' tirċievi xi vaċċin.

## Insuffiċjenza tal-qalb

- Jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb hafifa u qed tigi ttrattat b'Libmyris, l-istat tal-insuffiċjenza tal-qalb tiegħek għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tgħid

lit-tabib tieghek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi godda jew li jiggravaw ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha f'saqajk), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tieghek immedjatament. It-tabib tieghek jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi Libmyris.

#### Deni, tbengil, hrug ta' demm jew tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-gisem jista' ma jirnexxilux jipproduci biżżejjed ċelluli tad-demm biex jiġġieldu l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-hrug tad-demm. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tiżviluppa tbengil hafif jew johroglok id-demm faċilment, jew tidher pallidu hafna, ċempel lit-tabib tieghek minnufih.

#### Kanċer

- Kien hemm każijiet rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li kienu qed jieħdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukaw t-TNF.
  - Persuni b'artrite reumatika serja li kellhom il-marda għal żmien twil jista' jkollhom riskju oghla mill-medja li taqbadhom linfoma (kanċer li jaffettwa s-sistema linfatika) u lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun).
  - Jekk tieħu Libmyris jista' jikber r-riskju li taqbad linfoma, jew kanċers oħra. F'każijiet rari, deher tip mhux komuni u sever ta' linfoma f'pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab. Xi whud minn dawn il-pazjenti ġew ittrattati b'azathioprine jew 6-mercaptopurine.
  - Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tieħu azathioprine jew 6-mercaptopurine ma' Libmyris.
  - Ġew osservati każijiet ta' kanċer tal-ġilda mhux melonoma f'pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab.
  - Ghid lit-tabib tieghek fil-każ li matul jew wara t-terapija, jidhru leżjonijiet tal-ġilda godda jew jekk il-leżjonijiet eżistenti jibdli d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' kanċers, minbarra linfoma, f'pazjenti b'tip speċifiku ta' marda tal-pulmun li tissejjah Marda Pulmonari Ostruttiva Kronika (COPD) ittrattati b'imblokkatur ieħor tat-TNF. Jekk inti tbat minn COPD, jew tpejjep hafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tieghek jekk it-trattament b'imblokkatur tat-TNF huwiex adattat għalik.

#### Mard awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, it-trattament b'Libmyris jista' jirriżulta f'sindrome li jixbah il-lupus. Ikkuntatja lit-tabib tieghek, jekk isehhu sintomi bħal raxx bla spjegazzjoni persistenti, deni, uġiġh fil-gogi jew gheja.

#### **Tfal u adolexxenti**

- Tilqim: jekk ikun possibbli, it-tfal għandhom jinżammu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Libmyris.

#### **Mediċini oħra u Libmyris**

Ghid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

M'għandekx tieħu Libmyris ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi li ġejjin minhabba riskju miżjud ta' infezzjoni serja:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris jista' jittiehed flimkien ma':

- methotrexate
- ċerti aġenti antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (pereżempju, sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb injettabbli)

- steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġ, li jinkludu mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex steroidi (NSAIDs).

Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

### Tqala u treddigh

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex tipprevjeni t-tqala u tkompli l-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Libmyris.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
- Libmyris għandu jintuża biss waqt tqala jekk ikun hemm bżonnu.
- Skont studju tat-tqala, ma kien hemm ebda riskju oġġla ta' difetti fit-twelid meta l-omm kienet irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Libmyris jista' jintuża waqt it-treddigh.
- Jekk inti tirċievi Libmyris waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju oġġla li taqbadha infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa bl-użu tiegħek ta' Libmyris waqt it-tqala tiegħek qabel it-tarbija tirċievi xi vaċċin. Għal aktar informazzjoni dwar it-vaċċini ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzzjonijiet".

### Sewqan u thaddim ta' magni

Libmyris jista' jkollu effett zġħir 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 tiezu Libmyris.

## 3. Kif għandek tuża Libmyris

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

Id-dożi rrakkomandati għal Libmyris f'kull wieħed mill-użi approvati huma muriġja fit-tabella li ġejja. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi qawwa oħra ta' Libmyris jekk ikollok bżonn doża differenti.

| <b>Artrite reumatika, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis jew spondiloartrite assjali mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis</b> |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                                                                                                               | <b>Kemm għandek tieħu u kemm-il darba?</b> | <b>Noti</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Adulti                                                                                                                                                     | 40 mg ġimġha iva u ġimġha le               | <p>Fl-artrite reumatika methotrexate jitkompla waqt li tkun qed tuża Libmyris. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhuwiex adattat, Libmyris jista' jingħata waħdu.</p> <p>Jekk inti tbat minn artrite reumatika u ma tkunx qed tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Libmyris, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik Libmyris 40 mg kull ġimġha jew 80 mg ġimġha iva u ġimġha le.</p> |

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>Artrite idjopatika poliartikulari taż-żgħażaġh</b> |
|-------------------------------------------------------|

| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                            | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b> | <b>Noti</b>      |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|
| Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' 2 snin li jiżnu 30 kg jew aktar | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le               | Mhux applikabbli |

#### **Artrite relatata mal-entesite**

| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                            | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b> | <b>Noti</b>      |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|
| Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' 6 snin li jiżnu 30 kg jew aktar | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le               | Mhux applikabbli |

#### **Psorjasi tal-plakka**

| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                             | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>                                                                                                        | <b>Noti</b>                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adulti                                                                   | L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. | Jekk ma jkollokx rispons adegwat, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar | L-ewwel doża ta' 40 mg, segwita minn 40mg ġimgħa wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.                         | Mhux applikabbli                                                                                                                |

#### **Hidradenitis suppurativa**

| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                        | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Noti</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adulti                                                              | L-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess jum) ġimagħtejn wara. Wara ġimagħtejn oħra, kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek. | Huwa rakkomandat li tuża prodott tal-ħasil antisetiku kuljum fuq il-partijiet affettwati.                                                                                                                                                                             |
| Adolexxenti minn età ta' 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar | L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara.                                                                                                                                                                                                                        | Jekk għandek rispons mhux adegwat għal Libmyris 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Huwa rakkomandat li tuża prodott tal-ħasil antisetiku kuljum fuq il-partijiet affettwati. |

#### **Il-marda ta' Crohn**

| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                              | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Noti</b>                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar   | <p>L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara.</p> <p>Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi l-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed) ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p> | It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg | <p>L-ewwel doża ta' 40 mg, segwita minn 20 mg ġimagħtejn wara.</p> <p>Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib jista' jippreskrivi l-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed) segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p>                                                                                                                                                                        | It-tabib tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-doża sa 20 mg kull ġimgħa.*                     |

\* Libmyris huwa disponnibbli biss bħala siringa mimlija lesta ta' 40 mg, pinna mimlija għal-lest ta' 40 mg u siringa mimlija lesta ta' 80 mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li tamministra Libmyris lil pazjenti pedjatriċi li jeħtieġu inqas minn doża shiħa ta' 40 mg.

| <b>Kolite ulċerattiva</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                     | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Noti</b>                                                                                   |
| Adulti                                                           | <p>L-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess jum) ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p> | It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin li jiżnu inqas minn 40 kg | <p>L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wiehed), segwita minn 40 mg</p>                                                                                                                                                                                                              | Għandek tkompli tiehu adalimumab bid-doża tas-soltu tiegħek, anke wara li tagħlaq 18-il sena. |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | (injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara.<br>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.                                                                                                                                                                              |                                                                                                |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar | L-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess jum) ġimagħtejn wara.<br>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. | Għandek tkompli tiegħu adalimumab biċ-doża tas-soltu tiegħek, anke wara li taghlaq 18-il sena. |

| <b>Uveite mhux infettiva</b>                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                                | <b>Kemm għandek tiegħu u kemm-il darba?</b>                                                                                                       | <b>Noti</b>                                                                                                                                                                                                                  |
| Adulti                                                                      | L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'jum wieħed), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. | Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema immuni jistgħu jtkomplew waqt li tuża Libmyris. Libmyris jista' jingħata wkoll waħdu.                                                                           |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' sentejn jew aktar li jiżnu mill-inqas 30 kg | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le                                                                                                                      | It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.<br>Libmyris huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate. |

### **Mod ta' kif u mnejn jingħat**

Libmyris jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

### **Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif tinjetta Libmyris huma pprovduti f'sezzjoni 7, "Istruzzjonijiet għall-użu".**

#### **Jekk tuża Libmyris aktar milli suppost**

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Libmyris aktar ta' spiss minn kif qallek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek u għidilhom li ħadt aktar. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra tal-mediċina, anke jekk tkun vojta.

#### **Jekk tinsa tuża Libmyris**

Jekk tinsa tagħti lilek innifsek injezzjoni, għandek tinjetta d-doża ta' Libmyris li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-ħin li inti suppost toħodha f'jum normali, daqslikieku ma nsejtx doża.

#### **Jekk tieqaf tuża Libmyris**

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Libmyris għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jirritornaw jekk tieqaf tuża Libmyris.

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

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu trattament. L-effetti sekondarji jistgħu jseħħu sa mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Libmyris.

##### **Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin**

- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allergika
- nefha fil-wieċ, fl-idejn u fis-saqajn
- diffikultà biex tiegħu n-nifs u biex tibra'
- qugħ ta' nifs meta tagħmel attività fiżika jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn

##### **Għid lit-tabib tieghek malajr kemm jista' jkun, jekk tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin**

- sinjali ta' infezzjoni bhal deni, thossok marid, feriti, problemi tas-snien, ħruq meta tgħaddi l-awrina
- thossok dgħajjed jew għajjen
- sogħla
- tingiż
- tnemnim
- tara doppju
- dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn
- boċċa jew ferita miftuħa li ma tfixx
- sinjali u sintomi li jissuġerixxu disturbi tad-demm bhal deni persistenti, tbengil, ħruq ta' demm, tkun pallidu

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji elenkati hawn taht, li ġew osservati b'adalimumab:

##### **Komuni hafna (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu ugiġh, nefha, ħmura jew ħakk)
- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju (li jinkludu rih, imnieher iqattar, infezzjoni fis-sinus, pulmonite)
- ugiġh ta' ras
- ugiġh addominali
- dardir u rimettar
- raxx
- ugiġh muskoluskelettriku

##### **Komuni (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demm u influwenza)
- infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite)
- infezzjonijiet fil-gilda (li jinkludu 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 jtilgħu meta wiehed ikollu rih)
- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- infezzjonijiet tal-fungu
- infezzjonijiet fil-gogi
- tumuri beninni
- kanċer tal-gilda
- reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaġuni)

- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi dipressjoni)
- ansjetà
- diffikultà biex torqod
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tingiż, tirziħ jew tnefnim
- emigranja
- kompressjoni fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġiħ fin-naħa ta' isfel tad-dahar u uġiħ fir-riglejn)
- disturbi fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- infjammazzjoni tal-kappell tal-għajn u nefha fl-għajnejn
- vertiġni (sensazzjoni ta' sturdament jew thoss il-kamra ddur bik)
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'rittmu mgħaġġel
- pressjoni għolja tad-demm
- fwawar
- ematoma (ġbir ta' demm barra mill-važi)
- sogħla
- aźma
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demm gastrointestinali
- dispepsja (indigestjoni, nefha, ħruq ta' stonku)
- mard ta' rifluss aċiduż
- sindrome ta' sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott)
- ħakk
- raxx li jqabbdek il-ħakk
- tbengil
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħal ekżema)
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- żieda fil-ħruġ tal-għaraq
- telf tax-xagħar
- bidu jew aggravar ta' psorjasi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- problemi tal-kliwi
- uġiħ fis-sider
- edima (nefha)
- 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 jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułożi u infezzjonijiet ohra li jfeġġu meta r-reżistenza 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
- kanċer li jaffetwa s-sistema limfatika
- melanoma
- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, il-ġilda u l-limfonodi (jidhru l-aktar komuni bħala sarkojdożi)
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-važi)
- treghid (roġhda)

- newropatija (disturb tan-nervituri)
- puplesija
- telf ta' smigh, žanžin
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit
- problemi fil-qalb li jikkawżaw qtugħ ta' nifs jew nefha fl-għekiesi
- attakk tal-qalb
- borża fil-ħajt ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud go vina, imblukkar ta' važu
- 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-fluwidu fl-ispazju plewrali)
- infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża uġigh sever fiż-żaqq u fid-dahar
- diffikultà biex tibra'
- edema fil-wiċċ (nefha tal-wiċċ)
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- xaħam żejjed fil-fwied
- għaraq billejl
- ċikatriċi (marki fuq il-ġilda)
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra)
- interruzzjonijiet fl-irqad
- impotenza
- infjammazzjonijiet

**Rari** (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkinja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun)
- reazzjoni allergika severa b'xokk
- sklerosi multipla
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv tal-ġajjn u s-sindrome ta' Guillain-Barré li jista' jikkawża dgħufija fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem)
- il-qalb tieqaf tippompja d-demm
- fibrozi fil-pulmun (ċikatriċi fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-imsaren (toqba fl-imsaren)
- epatite
- riattivazzjoni ta' epatite B
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immuni tal-ġisem stess)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-važi fil-ġilda)
- sindrome ta' Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu telqa ġenerali, deni, uġigh ta' ras u raxx)
- edema fil-wiċċ (nefha fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi
- eritema multiforme (raxx infjammatorju tal-ġilda)
- sindrome li jixbah lil dak tal-lupus
- anġjoedema (nefha lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda vjola fl-aħmar bil-ħakk)

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- linfoma taċ-ċellula T epatosplenika (kanċer tad-demm rari li hafna drabi jkun fatali)
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari marbut mal-infezzjoni tal-virus 8 tal-herpes fil-bniedem. Is-sarkoma ta' Kaposi tidher l-iżjed bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda
- insuffiċjenza tal-fwied

- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijożite (li tidher bhala raxx fil-ġilda flimkien ma' dghufija fil-muskoli)
- zieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira)

Xi effetti sekondarji li kienu osservati b'adalimumab jista' ma jkollhomx sintomi u jistgħu jiġu skoperti biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- kejl baxx fid-demm għaċ-ċelluli bojod tad-demm
- kejl baxx fid-demm għaċ-ċelluli ħomor tad-demm
- zieda fil-lipidi fid-demm
- zieda fl-enzimi tal-fwied

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- kejl għoli fid-demm għaċ-ċelluli bojod tad-demm
- kejl baxx fid-demm għall-ġlejlits
- zieda fl-aċidu uriku fid-demm
- kejl anormali fid-demm għas-sodium
- kejl baxx fid-demm għall-kalċju
- kejl baxx fid-demm għall-fosfat
- zokkor għoli fid-demm
- kejl għoli fid-demm ta' lactate dehydrogenase
- anti-korpi pproċuti mill-ġisem għall-kontrih stess fid-demm
- potassju tad-demm baxx

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

- kejl tal-bilirubina elevat (test tad-demm tal-fwied)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta' plejtlits

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

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 Libmyris**

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

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

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

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**Hażna Alternattiva:**

Meta jkun hemm bżonn (pereżempju meta tkun qed tivvjaġġa), pinna mimlija għal-lest waħda ta' Libmyris tista' tkun maħżuna f'temperatura bejn 20 °C sa 25 °C għal perġodu massimu ta' 30-il jum – kun ċert li tilqa' mid-dawl. Meta toħroġha mill-friġġ għall-ħażna f'20 °C sa 25 °C, il-pinna **għandha tintuża fi żmien 30-il-jum jew tintrema**, anke jekk terġa' titpogġa fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta l-pinna tkun inħarġet l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data li meta tkun għaddiet għandek tarmiha.

Tużax din il-mediċina jekk il-likwidu jkun imċajpar, ikun hemm bdil fil-kulur, jew ikun hemm frak jew partikoli fih.

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

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

### **X'fih Libmyris**

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma sodium chloride, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet, aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH), sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### **Kif jidher Libmyris u l-kontenut tal-pakkett**

Libmyris 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest huwa fornut bħala soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 0.4 ml f'sistema ta' injezzjoni bbażata fuq il-labra mimlija għal-lest (awtoinjettur) li fiha siringa tal-ħġieġ mimlija għal-lest b'labra fissa u tapp tal-plaġer (lasktu tal-bromobutyl). Il-pinna hija ta' apparat ta' injezzjoni mekkanika għal użu ta' darba, tintrema wara l-użu, tinżamm fl-id.

Kull pakkett fih 1, 2 jew 6 pinen mimlija għal-lest ippakkjati f'folja, b'1, 2 jew 6 kuxxinett(i) tal-alkoħol.

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

Libmyris jista' jiġi bħala siringa mimlija għal-lest u/jew pinna mimlija għal-lest.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

### **Manifatturi**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Il-Ġermanja

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
L-Iżlanda

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

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

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS} {xahar SSSS}.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

## **7. Istruzzjonijiet għall-użu**

### **ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UŻU**

**Libmyris (adalimumab) pinna mimlija għal-lest**

**40 mg/0.4 ml soluzzjoni għall-injezzjoni, għal użu taht il-ġilda**

**Aqra sew dawn l-istruzzjonijiet għall-użu qabel ma tuża Libmyris pinna mimlija għal-lest li tintuża darba biss**

### **Qabel tinjetta**

Il-fornitur tat-trattament tas-saħħa tiegħek għandu jurik kif tuża Libmyris pinna mimlija għal-lest għal użu ta' darba qabel tużaha għall-ewwel darba.

Jekk użajt pinna oħra ta' adalimumab fis-suq fil-passat, din il-pinna taħdem b'mod differenti minn pinen oħra. Jekk jogħġbok aqra dawn l-istruzzjonijiet għall-użu kompletament sabiex tifhem kif tuża sew Libmyris pinna mimlija għal-lest qabel tinjetta.

### **Informazzjoni importanti**

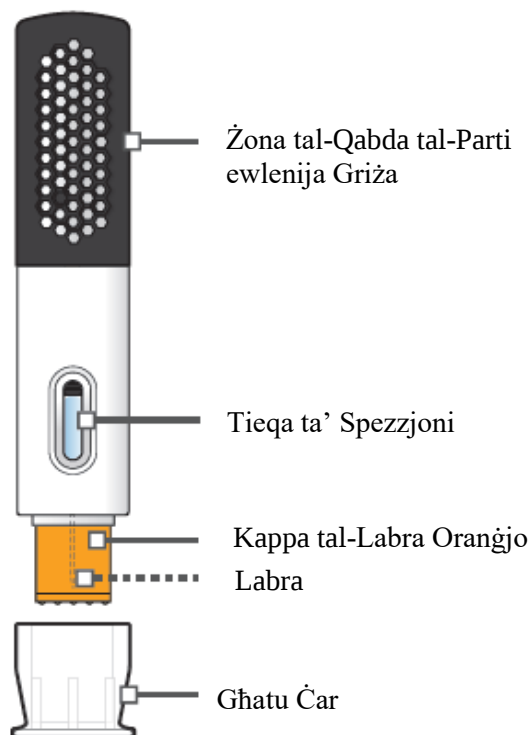
**M'għandekx** tuża l-pinna u ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek jekk

- Il-likwidu jkun imċajpar, tilef il-kulur, jew għandu biċċiet jew fraq fih
- Id-data ta' skadenza għaddiet
- Il-pinna thalliet f'dawl tax-xemx dirett
- Il-pinna twaqqgħet jew tfarrket

Żomm l-għatu ċar fuqha sa eżatt qabel ma tingħata l-injezzjoni. Żomm Libmyris pinna mimlija għal-lest għal użu ta' darba fejn ma tintlaħaqx mit-tfal.

Aqra l-istruzzjonijiet fuq il-paġni kollha qabel ma tuża Libmyris pinna mimlija għal-lest għal użu ta' darba.

### **Libmyris pinna mimlija għal-lest**



### Kif għandi nahžen Libmyris pinna mimlija għal-lest għal użu ta' darba

Ahžen Libmyris pinna mimlija għal-lest għal użu ta' darba il-kartuna originali fil-frigġ f'temperatura bejn 2°C sa 8°C. Jekk hemm bżonn, per eżempju meta tkun qed tivvjaġġa, tista' wkoll taħžen Libmyris pinna mimlija għal-lest f'temperatura ta' 20°C sa 25°C sa **30-il jum**.

Ara s-sezzjoni 5 fil-fuljett ta' tagħrif għal aktar dettalji.

### PASS 1: Ohroġ Libmyris pinna mimlija għal-lest mill-frigġ u halliha f'temperatura bejn 20°C sa 25°C għal 15 sa 30 minuta qabel ma tinjetta

**Pass 1a.** Ohroġ Libmyris pinna mimlija għal-lest mill-frigġ (ara l-Figura A).

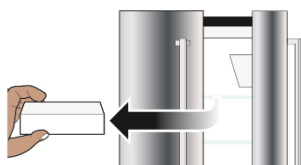


Figura A

**Pass 1b.** Halli Libmyris pinna mimlija għal-lest f'temperatura bejn 20°C sa 25°C għal 15 sa 30 minuta qabel ma tinjetta (ara l-Figura B).



Figura B

- **M'għandekx** tneħhi l-għatu ċar waqt li thalli lil Libmyris pinna mimlija għal-lest biex tilhaq temperatura bejn 20°C sa 25 C.
- **M'għandekx** issaħħan Libmyris pinna mimlija għal-lest b'xi mod ieħor. Per eżempju, **m'għandekx** issaħħanha fil-microwave jew fl-ilma jaħraq.

- **M'ghandekx** tuża l-pinna mimlija għal-lest jekk il-likwidu kien iffriżat (anke jekk inhall).

## **PASS 2: Iċċekkja d-data ta' skadenza, iġbor il-provvisti u aħsel idejk**

**Pass 2a.** Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta ta' Libmyris pinna mimlija għal-lest (ara l-Figura C).

**M'ghandekx** tuża l-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza (JIS) tkun għaddiet.

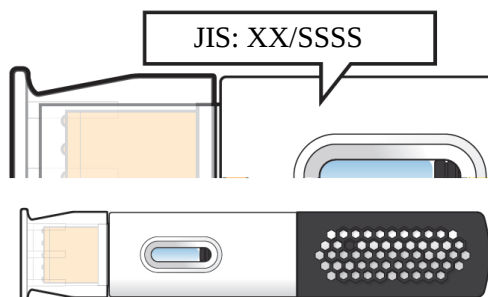


Figura Ċ

**Pass 2b.** Poġġi dawn li ġejjin fuq wiċċ ċatt u nadif (ara l-Figura D):

- Libmyris pinna mimlija għal-lest 1 u kuxxinett tal-alkoħol
- Tajjara 1 jew kuxxinett tal-garża (mhux inkluż)
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu reżistenti għat-titqib (mhux inkluż). Ara l-Pass 9 fl-aħħar ta' dawn l-istruzzjonijiet għall-użu dwar kif tarmi Libmyris pinna mimlija għal-lest tiegħek.

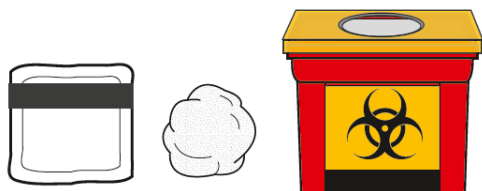


Figura D.

**Pass 2c.** Aħsel u xxotta jdejnk (ara l-Figura E).



Figura E

## **PASS 3: Aghżel u naddaf sit tal-injezzjoni**

**Pass 3a.** Aghżel sit tal-injezzjoni (ara l-Figura F):

- Fuq in-naħa ta' quddiem tal-koxox tiegħek jew
- Fuq l-addome tiegħek (żaqqek) mill-inqas 5 cm miż-żokra

- Mill-inqas 3 cm mill-aħħar sit tal-injezzjoni tiegħek

**Pass 3b.** Imsaħ il-sit tal-injezzjoni b' moviment ċirkolari bil-kuxxinett tal-alkohol.

**M'ghandekx** tinjetta minn ġol-ħwejjeg.

**M'ghandekx** tinjetta fil-ġilda li hija sensittiva, imbengla, ħamra, iebsa, b'ċikatriċi, għandha stretch marks, jew partijiet bi plakki tal-psorjasi.

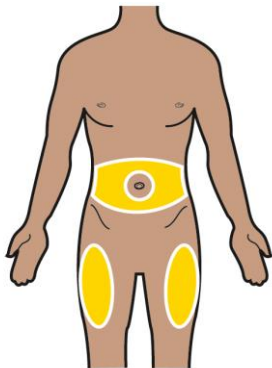


Figura F



Figura G

#### **PASS 4: Iċċekkja l-mediċina fit-tieqa tal-ispezzjoni**

**Pass 4a.** Żomm Libmyris pinna mimlija għal-lest bl-erja griża tal-parti ewlenija tal-qabda tħares 'il fuq. Iċċekkja t-tieqa tal-ispezzjoni (ara l-Figura H).

- Huwa normali li tara bużżeġa 1 jew aktar fit-tieqa.
- Kun żgur li l-likwidu jkun ċar u bla kulur.

**M'ghandekx** tuża Libmyris pinna mimlija għal-lest jekk il-likwidu jkun imċajpar jew ikollu l-frak.

**M'ghandekx** tuża Libmyris pinna mimlija għal-lest jekk twaqqgħet jew tfarrket.

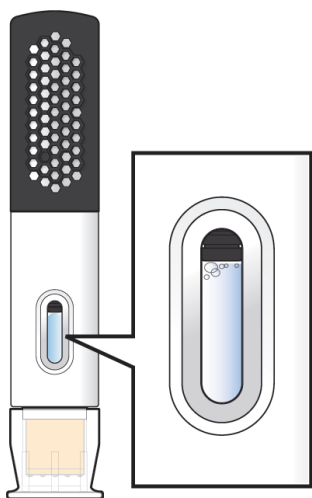


Figura H

#### **PASS 5: Nehhi l-ghatu ċar**

**Pass 5a.** Iġbed it-tapp ċar dritt 'il barra (ara l-Figura I).

Huwa normali li tara ffit qtar ta' likwidu joħorġu mil-labra.

**Pass 5b.** Armi l-ġhatu ċar.

**M'għandekx** tpoġġi l-ġhatu ċar lura fuq il-pinna. Dan jista' jagħmel ħsara lil-labra. Il-pinna hija lesta biex tintuża wara li jitneħħa l-ġhatu ċar.

**Pass 5c.** Dawwar Libmyris pinna mimlija għal-lest sabiex il-kappa tal-labra orangġjo tippona lejn is-sit tal-injezzjoni.

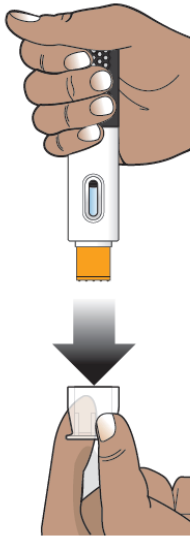


Figura I

#### **PASS 6: Oqros il-ġilda u poġġi Libmyris pinna mimlija għal-lest fuq is-sit tal-injezzjoni**

**Pass 6a.** Aghfas il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni tiegħek biex tagħmel parti mtellgħa u zommha sod.

**Pass 6b.** Poġġi l-kappa tal-labra orangġjo dritta (angolu ta' 90 °) kontra s-sit tal-injezzjoni (ara Figura J).

Żomm il-pinna mimlija għal-lest sabiex tkun tista' tara t-tieqa tal-ispezzjoni.

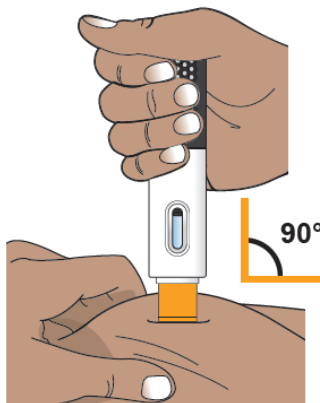


Figura J

#### **PASS 7: Agħti l-injezzjoni**

**Pass 7a.** Imbotta u kompli mbotta l-pinna 'l isfel kontra s-sit tal-injezzjoni (ara l-Figura K).

- L-ewwel “klikk” jindika l-bidu tal-injezzjoni (ara l-Figura K). Tista' tiehu sa 10 sekondi wara l-ewwel “klikk” biex titlesta.
- Kompliment l-pinna 'l isfel kontra s-sit tal-injezzjoni.
- L-injezzjoni tkun lesta meta l-indikatur orangjo jkun waqaf jiċċaqilaq u tista' tisma' t-tieni 'klikk' (ara l-Figura L).

**M'ghandekx** terfa', jew titlaq il-pressure mis-sit tal-injezzjoni, sakemm tkun ikkonfermajt li l-injezzjoni lesta.

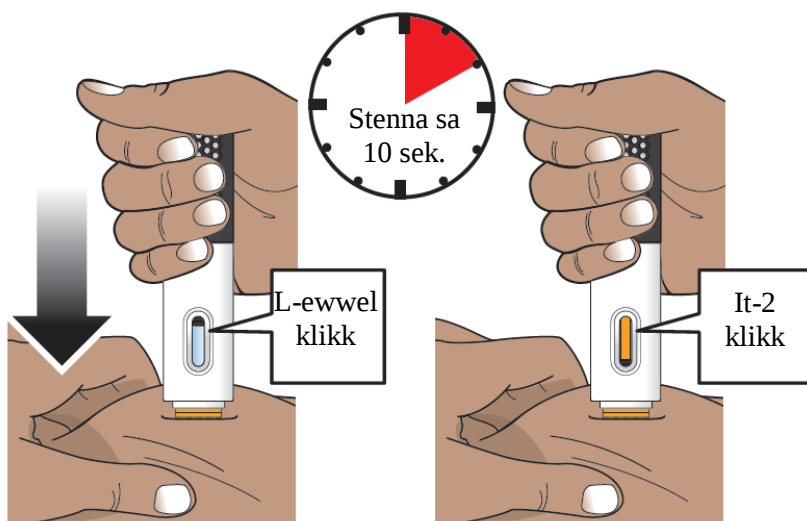


Figura K

Figura L

#### **PASS 8: Nehhi Libmyris pinna mimlija għal-lest mill-ġilda u kkura**

**Pass 8a.** Meta l-injezzjoni tkun tlestiet, iġbed bil-mod Libmyris pinna mimlija għal-lest mill-ġilda. Il-kappa orangjo tal-labra se tgħatti t-tarf tal-labra (ara l-Figura M).

Jekk ikun hemm aktar minn ftit qtar ta' likwidu fuq is-sit tal-injezzjoni, ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-ghajjnuna.

**Pass 8b.** Wara li titlesta l-injezzjoni, poġġi tajjara jew garża fuq il-ġilda tas-sit tal-injezzjoni.

**M'ghandekx** toghrok.

Fsada hafifa fil-sit tal-injezzjoni hija normali.

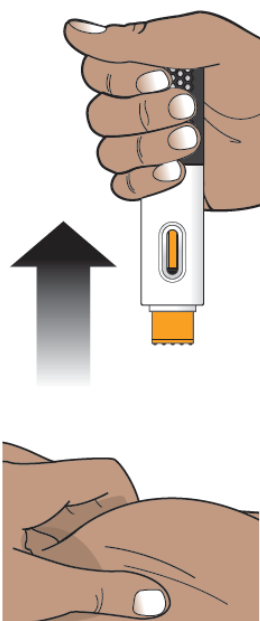


Figura M

### **PASS 9: Kif ghandi narmi Libmyris pinna mimlija ghal-lest użata?**

**Pass 9a.** Poġġi l-labar, il-pinen u l-oġġetti li jaqtgħu użati tiegħek f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu mill-ewwel wara l-użu (ara l-Figura N).

**M'ghandekx tarmi l-pinna fil-kontenitur għar-rimi d-dar tiegħek.**

**Pass 9b.** L-ghotjien ċari, il-kuxxinett tal-alkoħol, it-tajjara jew kuxxinett bil-garża, u l-ippakkjar jistgħu jitqiegħdu fil-kontenitur għar-rimi d-dar tiegħek.

Jekk m'ghandekx kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu, tista' tuża kontenitur tad-dar li huwa:

- magħmul minn plastik sod,
- jista' jingħalaq b'għatu ssikkat u rezistenti għat-titqib, mingħajr ma l-oġġetti li jaqtgħu jkunu jistgħu joħorġu,
- wieqaf u stabbli waqt l-użu,
- rezistenti għat-tnixxija, u
- ittikkettat sew biex iwissi dwar skart perikoluż ġewwa l-kontenitur.

Meta l-kontenitur tiegħek għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jkun kważi mimli, ikollok bżonn issegwi l-linji gwida lokali tiegħek għall-mod it-tajjeb kif tarmi l-kontenitur tiegħek għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu.

**M'ghandekx tarmi l-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu fil-kontenitur għar-rimi d-dar tiegħek.**

**M'ghandekx tirriċikla l-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu.**



Figura N

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Libmyris 80 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 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 ma tibda tuża Libmyris u waqt it-trattament b'Libmyris. Żomm din il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** fuqek waqt it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Libmyris.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Libmyris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Libmyris
3. Kif għandek tuża Libmyris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Libmyris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-użu

#### 1. X'inhum Libmyris u għalxiex jintuża

Libmyris fih is-sustanza attiva adalimumab.

Libmyris jintuża biex jittratta:

- Artrite reumatika
- Psorjasi tal-plakka
- Hidradenitis suppurativa
- Il-marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva
- Uveite mhux infettiva

Is-sustanza attiva f'Libmyris, adalimumab, hija antikorp monoklonali uman. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jehlu ma' mira speċifika.

Il-mira ta' adalimumab hija proteina msejha fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF $\alpha$ ), li hija involuta fis-sistema immuni (tad-difiża) u hija preżenti f'livelli oġġla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jingħaqad ma' TNF $\alpha$ , Libmyris jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dan il-mard.

#### Artrite reumatika

L-artrite reumatika hi marda infjammatorja tal-ġogi.

Libmyris jintuża biex jittratta artrite reumatika li hi moderata sa severa fl-adulti. Għall-ewwel tista' tingħata medicini oħra li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

Libmyris jista' ukoll jintuża għat-trattament tal-artrite reumatika attiva u progressiva severa, minghajr ma trattament preċedenti b'methotrexate.

Libmyris jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda infjammatorja u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod iktar liberu.

It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Libmyris għandux jintuża ma' methotrexate jew waħdu.

### **Psorjasi tal-plakka**

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża rqajja' ta' ġilda ħomor, bil-frak u bil-qxur mgħottija bi qxur lewn il-fidda. Il-psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li għelegeghom jifarrku, jihxienu u jogħlew minn mas-sodda tad-difer li jista' jikkawża uġiġ.

Libmyris huwa intenzjonat għat-trattament ta' psorjasi tal-plakka kronika li hi moderata sa severa fl-adulti.

### **Hidradenitis suppurativa**

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejha akne inversa) hija marda infjammatorja tal-ġilda kronika u hafna drabi bl-uġiġ. Is-sintomi jistgħu jinkludu noduli sensitivi (boċċi) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistgħu jnixxu l-materja. Din taffettwa l-aktar partijiet speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, l-abt, in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u l-warrani. Tista' sseħħ ukoll ċikatriċi fil-partijiet affettwati.

Libmyris jintuża biex jittratta

- hidradenitis suppurativa li hi moderata sa severa fl-adulti u
- hidradenitis suppurativa li hi moderata sa severa fl-adolessenti minn 12 sa 17-il sena.

Libmyris jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi li kkawżati mill-marda u l-uġiġ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Għall-ewwel inti tista' tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

### **Il-marda ta' Crohn**

Il-marda Crohn hija marda infjammatorja tal-apparat tad-diġestjoni.

Libmyris jintuża biex jittratta

- il-marda ta' Crohn li hi moderata sa severa fl-adulti u
- il-marda ta' Crohn li hi moderata sa severa fit-tfal u fl-adolessenti li għandhom bejn 6 sa 17-il sena.

Għall-ewwel inti tista' tingħata medicini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tingħata Libmyris.

### **Kolite ulċerattiva**

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

Libmyris jintuża biex jittratta

- kolite ulċerattiva li hi moderata sa severa fl-adulti u
- kolite ulċerattiva li hi minn moderata sa severa fit-tfal u fl-adolessenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena

Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

### **Uveite mhux infettiva**

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajnejn.

Libmyris jintuża biex jittratta

- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' wara l-għajnejn
- tfal b'uveite mhux infettiva kronika mill-età ta' sentejn jew aktar b'infjammazzjoni li taffettwa n-naħa ta' quddiem tal-għajnejn

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis tal-vista u/jew il-preżenza ta' floaters fl-għajnejn (tieked suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Libmyris jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni. Għall-ewwel inti tista' tingħata mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Libmyris.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Libmyris**

### **Tużax Libmyris**

- Jekk inti allergiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek tuberkulożi attiva jew infezzjonijiet severi oħra, (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, pereżempju, deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-sniien.
- Jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb moderata jew severa. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispjazzar tiegħek qabel tuża Libmyris.

#### Reazzjonijiet allergiċi

- Jekk inti jkollok reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Libmyris u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.

#### Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluz infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (pereżempju, ulċera fir-riġel) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Libmyris. Jekk ikollok xi dubju, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qed tirċievi t-trattament b'Libmyris, jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk għandek problemi fil-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu:
  - tuberkulożi
  - infezzjonijiet ikkawżati minn virusi, fungi, parassiti jew batterji
  - infezzjoni severa fid-demm (sepsis)

F'każijiet rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-sniien. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tuża Libmyris għal ftit żmien.

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk toqgħod jew tivvjaġġa f'postijiet fejn l-infezzjonijiet fungali (pereżempju histoplasmosis, coccidioidomycosis jew blastomycosis) huma komuni hafna.
- Ghid lit-tabib tiegħek jekk kellek infezzjonijiet li jerġgħu jidhru jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbduek infezzjonijiet aktar faċilment waqt li tkun qed tiehu Libmyris. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tagħtu attenzjoni speċjali lis-sinjali ta' infezzjoni waqt li tkun qed tiehu trattament b'Libmyris. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ta' infezzjonijiet, bħal deni, feriti, thossok għajjen jew problemi tas-sniien.

### Tuberkulozi

- Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek tuberkulozi, jew jekk kont f'kontatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulozi. Jekk għandek tuberkulozi attiva, tużax Libmyris.
  - Peress illi ġew irrappurtati każijiet ta' tuberkulozi f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, qabel tibda Libmyris, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulozi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet adattati għall-iskrinjar (eżempju *X-rays* tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq u r-rizultati ta' dawn it-testijiet għandhom jitniżżlu fuq il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** tiegħek.
  - It-tuberkulozi tista' tiżviluppa matul it-terapija anke jekk inti rċivejt trattament għall-prevenzjoni tat-tuberkulozi.
  - Jekk jidhru sintomi tat-tuberkulozi (pereżempju, sogħla li ma titlaqx, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' enerġija, deni hafif), jew xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

### Epatite B

- Jekk int iġġorr il-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandek HBV attiva jew jekk taħseb li għandek riskju li taqbduek l-HBV, għid lit-tabib tiegħek.
  - It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. F'persuni li jgħorru HBV, adalimumab jista' jikkawna l-attivazzjoni tal-virus mill-ġdid
  - F'xi każijiet rari, speċjalment jekk tkun qed tiehu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-HBV tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

### Kirurgija jew proċeduri dentali

- Jekk inti se tagħmel kirurgija jew proċeduri dentali għid lit-tabib tiegħek li qed tiehu Libmyris. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Libmyris għal ftit żmien.

### Mard li jnaqqas il-majelin

- Jekk inti għandek jew tiżviluppa marda li tnaqqas il-majelin (marda li taffettwa s-saff iżolanti madwar in-nervituri, bħal sklerozi multipla), it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandek tirċievi jew tkomplex tirċievi Libmyris. Ghid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tesperjenza sintomi bħal bidla fil-vista tiegħek, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn tiegħek jew tneumnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem tiegħek.

### Tilqim

- Ċerti vaċċini jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet u m'għandhomx jingħataw waqt li tkun qed tirċievi Libmyris.
  - Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi vaċċin.

- Huwa rakkomandat li t-tfal, jekk possibbli, jingħataw it-tilqim skedat kollu għall-età tagħhom qabel ma jibdew it-trattament b'Libmyris.
- Jekk haadt Libmyris waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju oghla li taqbadha infezzjoni bħal din sa madwar hames xhur wara l-aħħar doża ta' Libmyris li tkun irċievejt waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Libmyris waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tiegħu xi tilqim.

### Insuffiċjenza tal-qalb

- Jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb ħafifa u qed tiġi ttrattat b'Libmyris, l-istat tal-insuffiċjenza tal-qalb tiegħek għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda jew li jaggravaw ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha f'saqajk), għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx tirċievi Libmyris.

### Deni, tbengil, hrug ta' demm jew tidher pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem jista' ma jirnexxilux jipproduċi biżżejjed ċelluli tad-demm li jiġġieldu l-infezzjonijiet jew li jgħinu biex tieqaf il-fsada tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tiżviluppa tbengil ħafif jew joħroġlok id-demm faċilment, jew tidher pallidu ħafna, ċempel lit-tabib tiegħek minnufih.

### Kanċer

- Kien hemm każijiet rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li kienu qed jieħdu adalimumab jew mediċini oħra li jimblukaw t-TNF.
  - Persuni b'artrite reumatika serja li kellhom il-marda għal żmien twil jista' jkollhom riskju oghla mill-medja li taqbadhom linfoma (kanċer li jaffettwa s-sistema linfatika) u lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun).
  - Jekk tiegħu Libmyris jista' jikber r-riskju li taqbedek linfoma, jew kanċers oħra. F'każijiet rari, deher tip mhux komuni u sever ta' linfoma f'pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati b'azathioprine jew 6-mercaptopurine.
  - Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu azathioprine jew 6-mercaptopurine ma' Libmyris.
  - Ġew osservati każijiet ta' kanċer tal-ġilda mhux melonoma f'pazjenti li kienu qed jieħdu adalimumab.
  - Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija, jidhru leżjonijiet tal-ġilda ġodda jew jekk il-leżjonijiet eżistenti jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' kanċers, minbarra linfoma, f'pazjenti b'tip speċifiku ta' marda tal-pulmun li tissejjah Marda Pulmonari Ostruttiva Kronika (COPD) ittrattati b'imblokkatur ieħor tat-TNF. Jekk inti tbat minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek jekk it-trattament b'imblokkatur tat-TNF huwiex adattat għalik.

### Mard awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, it-trattament b'Libmyris jista' jirriżulta f'sindrome li jixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek, jekk isehħu sintomi bħal raxx bla spjegazzjoni persistenti, deni, uġiġħ fil-ġogi jew għeja.

### **Tfal u adolexxenti**

- Tilqim: jekk ikun possibbli, it-tfal għandhom jinżammu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Libmyris.

### **Mediċini oħra u Libmyris**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

M'għandekx tiegħu Libmyris ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi li ġejjin minhabba riskju miżjud ta' infezzjoni serja:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris jista' jittiehed flimkien ma':

- methotrexate
- ċerti aġenti antirewmatiki li jimmodifikaw il-marda (pereżempju, sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb injettabbli)
- sterojdi jew mediċini għall-uġiġħ, li jinkludu mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumiex sterojdi (NSAIDs).

Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

### Tqala u treddigh

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex tipprevjeni t-tqala u tkompli l-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Libmyris.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.
- Libmyris għandu jintuża biss waqt tqala jekk ikun hemm bżonnu.
- Skont studju tat-tqala, ma kien hemm ebda riskju oġġla ta' difetti fit-twelid meta l-omm kienet irċeviet adalimumab matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx adalimumab.
- Libmyris jista' jintuża waqt it-treddigh.
- Jekk inti tirċievi Libmyris waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju oġġla li taqbadha infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa bl-użu tiegħek ta' Libmyris waqt it-tqala tiegħek qabel it-tarbija tirċievi xi vaċċin. Għal aktar informazzjoni dwar it-vaċċini ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

### Sewqan u thaddim ta' magni

Libmyris jista' jkollu effett zġħir 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 jingħata Libmyris.

## 3. Kif għandek tuża Libmyris

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

Id-dożi rrakkomandati għal Libmyris f'kull wieħed mill-użi approvati huma murija fit-tabella li ġejja. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi qawwa oħra ta' Libmyris jekk ikollok bżonn doża differenti.

| Artrite reumatika     |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Età jew piż tal-ġisem | Kemm għandek tiegħu u kemm-il darba? | Noti                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Adulti                | 40 mg ġimġha iva u ġimġha le         | <p>Fl-artrite reumatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qed jintuża Libmyris. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhuwiex adattat, Libmyris jista' jingħata waħdu.</p> <p>Jekk inti tbat minn artrite reumatika u ma tkunx qed</p> |

|  |  |                                                                                                                                                                            |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Libmyris, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik Libmyris 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| <b>Psorjasi tal-plakka</b>   |                                                                                                                                   |                                                                                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b> | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>                                                                                        | <b>Noti</b>                                                                                                                     |
| Adulti                       | L-ewwel doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 ml), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. | Jekk ma jkollokx rispons adegwat, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |

| <b>Hidradenitis suppurativa</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                        | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Noti</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Adulti                                                              | L-ewwel doża ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'jum wieħed jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg) ġimagħtejn wara. Wara ġimagħtejn oħra, kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek. | Huwa rakkomandat li tuża prodott tal-ħasil antisetiku kuljum fuq il-partijiet affettwati.                                                                                                                                                                                    |
| Adolexxenti minn età ta' 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar | L-ewwel doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara.                                                                                                                                                                                                                            | Jekk għandek rispons mhux adegwat għal Libmyris 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.<br><br>Huwa rakkomandat li tuża prodott tal-ħasil antisetiku kuljum fuq il-partijiet affettwati. |

| <b>Il-marda ta' Crohn</b>                                               |                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                            | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>                                                                                                                                                | <b>Noti</b>                                                                                   |
| Tfal, adolexxenti u adulti minn età ta' 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar | L-ewwel doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg) segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara.<br><br>Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib jista' jippreskrivi l-ewwel doża | It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                           | <p>ta' 160 mg (żewg injezzjonijiet ta' 80 mg f'jum wiehed jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg) ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p> |  |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg | <p>Libmyris 80 mg siringa mimlija għal-lest m'għandhiex tintuża fi tfal jew adolexxenti li jiżnu inqas minn 40 kg bil-marda ta' Crohn, peress li mhux possibbli li jingħataw doži ta' inqas minn 80 mg.</p>                                                                        |  |

| <b>Kolite ulċerattiva</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b>                                     | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Noti</b>                                                                                   |
| Adulti                                                           | <p>L-ewwel doża ta' 160 mg (żewg injezzjonijiet ta' 80 mg f'jum wiehed jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg) ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p>          | It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin li jiżnu inqas minn 40 kg | <p>L-ewwel doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg), segwita minn 40 mg (injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p>                                                                                          | Għandek tkompli tiehu adalimumab biċ-doża tas-soltu tiegħek, anke wara li taghlaq 18-il sena. |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar  | <p>L-ewwel doża ta' 160 mg (żewg injezzjonijiet ta' 80 mg f'jum wiehed jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg) ġimagħtejn wara.</p> <p>Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.</p> | Għandek tkompli tiehu adalimumab biċ-doża tas-soltu tiegħek, anke wara li taghlaq 18-il sena. |

| <b>Uveite mhux infettiva</b> |                                                      |                                                              |
|------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Età jew piż tal-ġisem</b> | <b>Kemm għandek tiehu u kemm-il darba?</b>           | <b>Noti</b>                                                  |
| Adulti                       | L-ewwel doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 ml), | Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema |

|                                                                            |                                                                              |                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li tibda ġimgħa wara l-ewwel doża. | immuni jistgħu jtkomplew waqt li tuża Libmyris. Libmyris jista' jingħata wkoll waħdu.                                                                                                                                        |
| Tfal u adolexxenti minn età ta' sentejn jew aktar li jiżnu 30 kg jew aktar | 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le                                                 | It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.<br>Libmyris huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate. |

### **Mod ta' kif u mnejn jingħat**

Libmyris jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

**Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif tinjetta Libmyris huma pprovduti f'sezzjoni 7 "Istruzzjonijiet għall-użu".**

### **Jekk tuża Libmyris aktar milli suppost**

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Libmyris aktar ta' spiss minn kif qallek it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek u għidilhom li ħadt aktar. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra tal-medicina, anke jekk tkun vojta.

### **Jekk tinsa tuża Libmyris**

Jekk tinsa tagħti lilek innifsek injezzjoni, għandek tinjetta d-doża ta' Libmyris li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-hin li inti suppost toħodha f'jum normali, daqslikieku ma nsejtx doża.

### **Jekk tieqaf tuża Libmyris**

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Libmyris għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jirritornaw jekk tieqaf tuża Libmyris.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu trattament. L-effetti sekondarji jistgħu jseħħu sa mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni ta' Libmyris.

### **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin**

- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allergika
- nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn
- diffikultà biex tieħu n-nifs u biex tibra'
- qugħ ta' nifs meta tagħmel attività fiżika jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn

### **Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun, jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin**

- sinjali ta' infezzjoni bħal deni, thossok marid, feriti, problemi tas-sniien, ħruq meta tgħaddi l-awrina
- thossok dgħajjef jew għajjen
- sogħla
- tingiż
- tnemnim
- tara doppju
- dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn

- boċċa jew ferita miftuħa li ma tfixx
- sinjali u sintomi li jissuġerixxu disturbi tad-demmi bħal deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, tkun pallidu

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li ġew osservati b'adalimumab:

**Komuni hafna** (jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu uġiġħ, nefħa, ħmura jew ħakk)
- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju (li jinkludu riħ, imnieher iqattar, infezzjoni fis-sinus, pulmonite)
- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ addominali
- dardir u rimettar
- raxx
- uġiġħ muskoluskeletriku

**Komuni** (jistgħu jaffetwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demmi u influwenza)
- infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite)
- infezzjonijiet fil-ġilda (li jinkludu 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 jitlejgħu meta wiehed ikollu riħ)
- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- infezzjonijiet tal-fungu
- infezzjonijiet fil-ġogi
- tumuri beninni
- kanċer tal-ġilda
- reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaġuni)
- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi dipressjoni)
- ansjetà
- diffikultà biex torqod
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tingiż, tirziħ jew tnefnim
- emigranja
- kompressjoni fuq l-għerq tan-nerv (li tinkludi uġiġħ fin-naħa ta' isfel tad-dahar u uġiġħ fir-riglejn)
- • disturbi fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- infjammazzjoni tal-kappell tal-għajnejn u nefħa fl-għajnejn
- vertiġni (sensazzjoni ta' sturdament jew thoss il-kamra ddur bik)
- sensazzjoni ta' tahbit tal-qalb b'rittmu mghaġġel
- pressjoni għolja tad-demmi
- fwawar
- ematoma (ġbir ta' demmi barra mill-važi)
- sogħla
- aźma
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demmi gastrointestinali
- dispepsja (indigestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku)
- mard ta' rifluss aċiduż
- sindrome ta' sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott)
- ħakk
- raxx li jqabbdek il-ħakk
- tbenġil
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħal ekżema)

- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- zieda fil-ħruġ tal-ġharaq
- telf tax-xagħar
- bidu jew aggravar ta' psorjasi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- problemi tal-kliewi
- uġiġħ fis-sider
- edima (nefha)
- 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 jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułożi u infezzjonijiet oħra li jfeġġu meta r-reżistenza 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
- kanċer li jaffetwa s-sistema limfatika
- melanoma
- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, il-ġilda u l-limfonodi (jidhru l-aktar komuni bħala sarkojdożi)
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vażi)
- tregħid (rogħda)
- newropatija (disturb tan-nervituri)
- puplesija
- telf ta' smiġħ, żanzin
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit
- problemi fil-qalb li jikkawżaw qtuġħ ta' nifs jew nefha fl-għekiesi
- attack tal-qalb
- borża fil-hajt ta' arterja principali, infjammazzjoni u demm magħqud ġo vina, imblukkar ta' vażu
- mard tal-pulmun li jikkawża qtuġħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni)
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun)
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-fluwidu fl-ispazju plewrali)
- infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża uġiġħ sever fiż-żaqq u fid-dahar
- diffikultà biex tibla'
- edema fil-wiċċ (nefha tal-wiċċ)
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- xaħam żejjed fil-fwied
- ġharaq billejl
- ċikatriċi (marki fuq il-ġilda)
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra)
- interruzzjonijiet fl-irqad
- impotenza
- infjammazzjonijiet

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkimja (kanċer li jaffetwa d-demm u l-mudullun)
- reazzjoni allergika severa b'xokk
- sklerosi multipla

- disturbi fin-nervituri (bhal infjammazzjoni tan-nerv tal-ghajn u s-sindrome ta' Guillain-Barré li jista' jikkawża dghufija fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tingiż fid-dirghajn u l-parti ta' fuq tal-ġisem)
- il-qalb tieqaf tippompja d-demmm
- fibrozi fil-pulmun (ċikatriċi fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-imsaren (toqba fl-imsaren)
- epatite
- riattivazzjoni ta' epatite B
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immuni tal-ġisem stess)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-važi fil-ġilda)
- sindrome ta' Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu telqa ġenerali, deni, uġiġh ta' ras u raxx)
- edema fil-wiċċ (nefha fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi
- eritema multiforme (raxx infjammatorju tal-ġilda)
- sindrome li jixbah lil dak tal-lupus
- anġjoedema (nefha lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda vjola fl-aħmar bil-ħakk)

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- linfoma taċ-ċellula T epatosplenika (kanċer tad-demmm rari li ħafna drabi jkun fatali)
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari marbut mal-infezzjoni tal-virus 8 tal-herpes fil-bniedem. Is-sarkoma ta' Kaposi tidher l-iżjed bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda
- insuffiċjenza tal-fwied
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijozite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dghufija fil-muskoli)
- żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira)

Xi effetti sekondarji li kienu osservati b'adalimumab jista' ma jkollhomx sintomi u jistgħu jiġu skoperti biss minn testijiet tad-demmm. Dawn jinkludu:

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- kejl baxx fid-demmm għaċ-ċelluli bojod tad-demmm
- kejl baxx fid-demmm għaċ-ċelluli ħomor tad-demmm
- żieda fil-lipidi fid-demmm
- żieda fl-enzimi tal-fwied

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- kejl għoli fid-demmm għaċ-ċelluli bojod tad-demmm
- kejl baxx fid-demmm għall-ġlejtli
- żieda fl-aċidu uriku fid-demmm
- kejl anormali fid-demmm għas-sodium
- kejl baxx fid-demmm għall-kalċju
- kejl baxx fid-demmm għall-fosfat
- zokkor għoli fid-demmm
- kejl għoli fid-demmm ta' lactate dehydrogenase
- awtoantikorpi preżenti fid-demmm
- potassju tad-demmm baxx

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

- kejl tal-bilirubina elevat (test tad-demmm tal-fwied)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- kejl bax fid-demmm għaċ-ċelluli bojod tad-demmm, ċelluli ħomor tad-demmm u l-ghadd ta' plejtli

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. 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 mniżżla 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 Libmyris

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

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

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

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (pereżempju meta tkun qed tivvjaġġa), pinna mimlija għal-lest waħda ta' Libmyris tista' tkun maħżuna f'temperatura bejn 20 °C sa 25 °C għal perjodu massimu ta' 30-il jum – kun ċert li tilqa' mid-dawl. Meta tohroġha mill-friġġ għall-hażna f'20 °C sa 25 °C, is-siringa **għandha tintuża fi żmien 30-il-jum jew tintrema**, anke jekk terġa' titpoġġa fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta s-siringa tkun inħarġet l-ewwel darba mill-friġġ, kif ukoll id-data li meta tgħaddi għandek tarmiha.

Tużax din il-medicina jekk il-likwidu jkun imċajpar, ikun hemm bdil fil-kulur, jew ikun hemm frak jew partikoli fih.

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Libmyris

- Is-sustanza attiva hi adalimumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium chloride, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet, aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH), sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### Kif jidher Libmyris u l-kontenut tal-pakkett

Libmyris 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest bil-protezzjoni tal-labra hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 80 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.8 ml.

Is-siringa mimlija għal-lest ta' Libmyris hi siringa tal-ħġieġ li fiha soluzzjoni ta' adalimumab.

Kull pakkett fih siringa mimlija għal-lest ippakkjata f'folja 1 b'kuxxinett tal-alkoħol 1.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Il-Ġermanja

**Manifatturi**

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Il-Ġermanja

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
L-Iżlanda

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

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

**België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

**Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**Polska**

STADA Poland Sp. z o o.  
Tel: +48 227377920

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

## 7. Istruzzjonijiet għall-użu

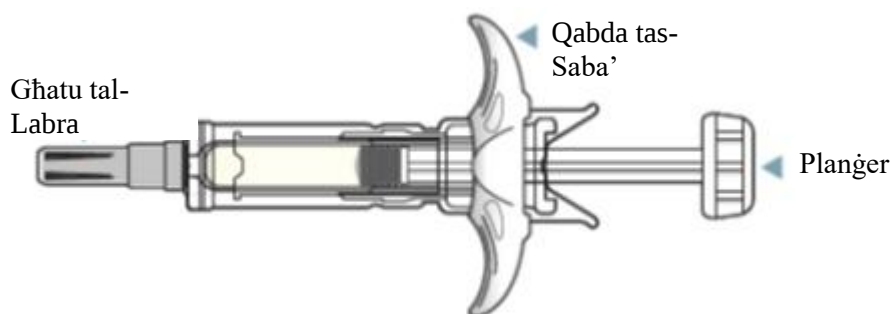
### ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UŻU

**Libmyris (adalimumab) siringa mimlija għal-lest**

**80 mg/0.8 ml soluzzjoni għall-injezzjoni, għal użu taht il-ġilda**

**Aqra sew dawn l-istruzzjonijiet għall-użu qabel ma tuża Libmyris siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss**

**Libmyris siringa mimlija għal-lest**



**Informazzjoni importanti li għandek tkun taf qabel ma tinjetta Libmyris siringa mimlija għal-lest li tintuża darba**

#### **Informazzjoni importanti:**

- Għal injezzjoni taht il-ġilda biss
- **Tużax** is-siringa u ċempel lill-fornitur tat-trattament tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek jekk:
  - Il-likwidu jkun imċajpar, tilef il-kulur, jew għandu biċċiet jew fraq fih
  - Id-data ta' skadenza għaddiet
  - Il-likwidu jkun ġie ffriżat (anke jekk maħlul) jew thalla f' dawl tax-xemx dirett
  - Is-siringa mimlija għal-lest twaqqgħet jew tfarrket
- Żomm l-għatu fuq il-labra sa eżatt qabel ma tinghata l-injezzjoni. Żomm Libmyris fejn ma jintlahaqx mit-tfal.
- Ara s-sezzjoni 5 fil-fuljett ta' tagħrif għal kif tahžen Libmyris siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss.

#### **Qabel tinjetta:**

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandu jurik kif tuża Libmyris siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss qabel tużaha għall-ewwel darba.

#### **Użi tas-siringa adalimumab attwali:**

Anke jekk użajt siringi adalimumab ohra fis-suq fil-passat, jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet kompletament sabiex tifhem kif tuża sew dan l-apparat qabel ma ttipprova tinjetta.

#### **Għandek mistoqsijiet dwar l-użu ta' Libmyris siringa mimlija għal-lest**

Kellem lill-fornitur tat-trattament tas-saħħa tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

#### **Thejjija biex tinjetta Libmyris siringa mimlija għal-lest**

**PASS 1: Ohroġ is-siringa mill-frigġ u saħhanha sa 20°C sa 25°C għal 15-30 minuta**

1.1 Ohroġ Libmyris mill-frigġ (ara l-Figura A).

1.2 Halli Libmyris f'temperatura ta' 20 °C sa 25 °C għal 15 sa 30 minuta qabel ma tinjetta (ara l-Figura B).

- **M'ghandekx** tneħhi l-ghatu tal-labra griż waqt li thalli lil Libmyris tilhaq 20 C sa 25°C
- **M'ghandekx** issaħħan Libmyris b'xi mod ieħor. Pereżempju, **issaħħanhiex** fil-microwave jew fl-ilma jaħraq
- **M'ghandekx** tuża is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu kien iffriżat (anke jekk mahlul)

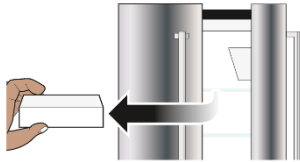


Figura A



Figura B

## PASS 2: Iċċekkja d-data ta' skadenza u l-mediċina likwida

2.1 Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest (ara l-Figura C).

- **M'ghandekx** tuża s-siringa mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza (JIS) tkun għaddiet.

2.2 Iċċekkja l-mediċina likwida fis-siringa biex tiżgura li hija ċara u bla kulur (il-Figura Ċ).

- **M'ghandekx** tuża s-siringa u ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek jekk il-likwidu jkun imċajpar, bla kulur, jew għandu biċċiet jew fraq fih

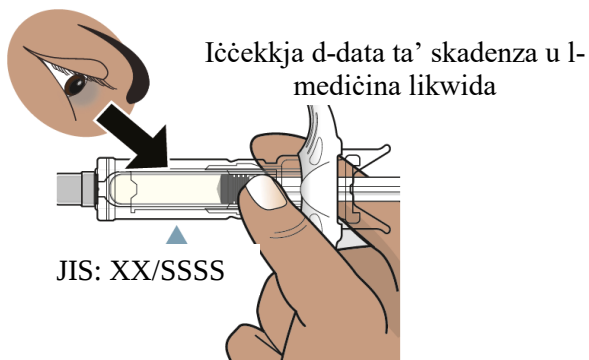


Figura Ċ

## PASS 3: Iġbor il-provvisti u aħsel idejk

3.1 Poġġi dawn li ġejjin fuq superfiċje ċatt u nadif (ara l-Figura D):

- Siringa mimlija għal-lest 1 li tintuża darba biss u kuxxinett tal-alkoħol
- Ballun tal-qoton 1 jew kuxxinett tal-garża (mhux inkluż)
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu rezistenti għat-titqib (mhux inkluż). Ara l-Pass 9.

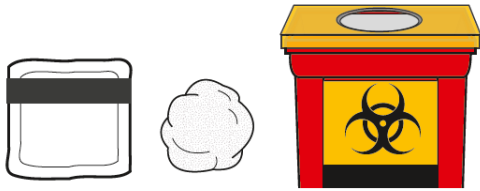


Figura D.

3.2 Aħsel u xxotta jdejg (ara l-Figura E).

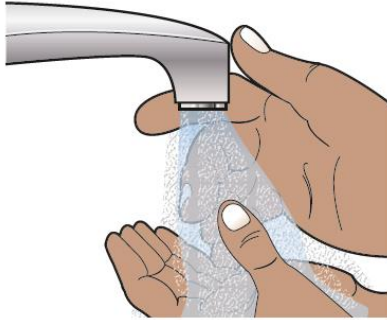


Figura E

### **Injezzjoni ta' Libmyris siringa mimlija għal-lest**

#### **PASS 4: Aghżel u naddaf sit tal-injezzjoni**

4.1 Aghżel sit tal-injezzjoni (ara l-Figura F):

- Fuq in-naħa ta' quddiem tal-koxox tiegħek jew
- Fuq l-addome tiegħek (żaqkek) mill-inqas 5 ċm miż-żokra tiegħek.
- Differenti mill-aħħar sit tal-injezzjoni tiegħek (mill-inqas 3 ċm mill-aħħar sit tal-injezzjoni).

4.2 Imsaħ is-sit tal-injezzjoni b' moviment ċirkolari bil-kuxxinett tal-alkohol (ara l-Figura G).

- Tinjettax minn ġol-hwejjeg.
- Tinjettax fil-ġilda li tkun sensitтива, imbengla, ħamra, iebsa, b'ċikatriċi, jkollha stretch marks, jew partijiet bil-psorjasi.

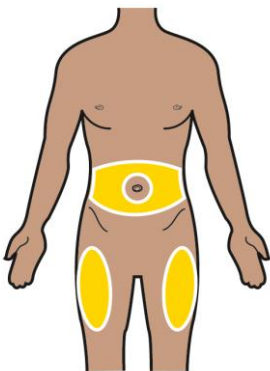


Figura F



Figura G

### PASS 5: Nehhi l-ghatu tal-labra

5.1 Żomm is-siringa mimlija għal-lest f'id wahda (ara l-Figura H).

5.2 Iġbed bil-mod f'daqqa l-ghatu tal-labra bl-id l-oħra (ara l-Figura H).

- Armi l-ghatu tal-labra.
- M'ghandekx terġa taghlaq bl-ghatu.
- Tmissx il-labra bis-swaba' tiegħek jew thallix il-labra tmiss ma' xi wiċċ.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest bil-labra tippona 'l fuq. Tista' tara l-arja fis-siringa mimlija għal-lest. Bil-mod, imbotta l-plaġer 'il ġewwa sabiex timbotta l-arja mil-labra.
- Jista' jkun li tara qatra ta' likwidu fit-tarf tal-labra. Dan huwa normali.

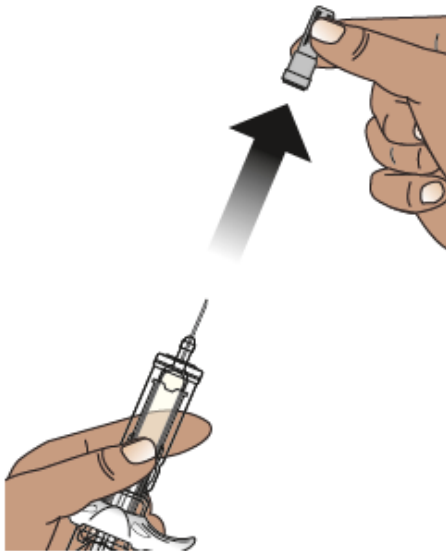


Figura H

### PASS 6: Aqbad is-siringa u oqros il-ġilda

6.1 Żomm is-siringa mimlija għal-lest mil-parti tan-nofs, f'id wahda bejn is-suba' l-kbir u t-tieni suba', bħal meta żżomm lapes (ara l-Figura I). Tiġbidx lura l-plaġer fi kwalunkwe ħin.

6.2 Aghfas bil-mod (oqros) il-parti tal-ġilda mnaddfa fis-sit tal-injezzjoni tiegħek (addome jew koxxa) bl-id l-oħra tiegħek (ara l-Figura J). Żomm il-ġilda sewwa.



Figura I



Figura J

## PASS 7: Injetta l-medicina

7.1 Dahhal il-labra fil-ġilda maqrusa f'angolu ta' madwar 45 grad billi tuża moviment ta' dart malajr (ara l-Figura K).

- Meta l-labra tkun ġewwa, itlaq il-ġilda li qed iżzomm.

7.2 Imbotta bil-mod il-plaġer sa ġewwa, sakemm il-likwidu kollu ikun injettat u s-siringa mimlija għal-lest tkun vojta (ara l-Figura L).

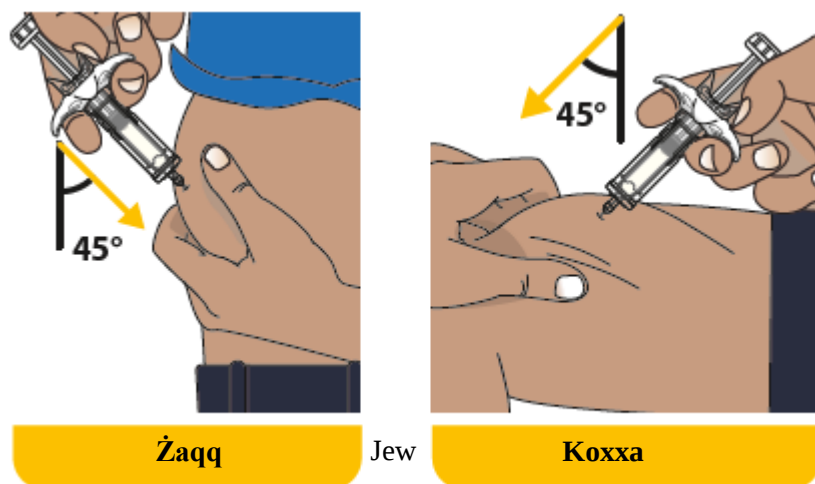


Figura K

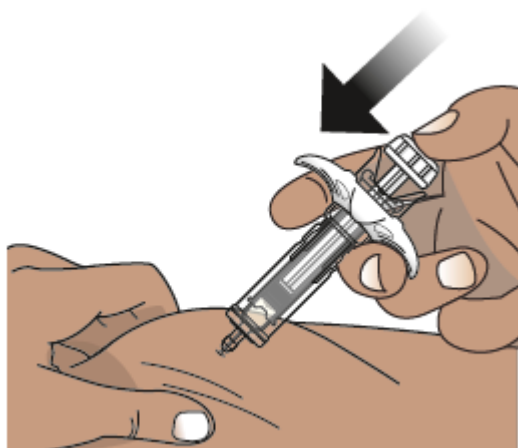


Figura L

## PASS 8: Halli s-siringa mimlija għal-lest tiġbed lura l-labra mill-ġilda

8.1 Bil-mod nehhi s-suba' tiegħek minn mal-plaġer. Il-plaġer se jimxi 'l fuq mas-suba' tiegħek u se jiġbed lura l-labra mis-sit, fil-protezzjoni tal-labra (ara l-Figura M).

- Il-labra mhix se tingibed lura sakemm il-likwidu kollu ma jigix injettat. Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk tahseb li ma tajtx id-doża shiha.
- Huwa normali li tara molla madwar il-virga tal-planger wara li l-labra tingibed lura.

8.2 Wara li tlesti l-injezzjoni, poġġi t-tajjara jew biċċa garża fuq il-ġilda fuq is-sit tal-injezzjoni.

- **M'ghandekx** toghrok.
- Fsada hafifa fil-sit tal-injezzjoni hija normali.

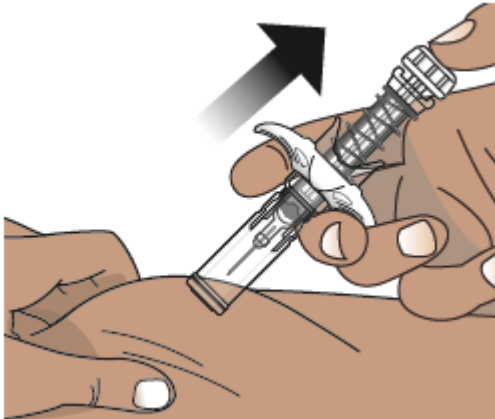


Figura M

### **Rimi ta' Libmyris siringa mimlija ghal-lest**

#### **PASS 9: Armi s-siringa użata f'kontenitur għal oġġetti li jaqtgħu**

9.1 Poġġi l-labar, is-siringi u l-oġġetti użati li jaqtgħu f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu mill-ewwel wara l-użu (ara l-Figura N).

- **M'ghandekx** tarmi labar u siringi waħidhom fil-kontenitur għar-rimi d-dar tieghek.

9.2 L-ghatu tal-labra, il-kuxxinett tal-alkohol, it-tajjara jew il-kuxxinett bil-garża, u l-imballaġġ jistgħu jitqiegħdu fil-kontenitur għar-rimi d-dar tieghek.



Figura N

### **Informazzjoni addizzjonali dwar ir-rimi**

- Jekk m'ghandekx kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu, tista' tuża kontenitur tad-dar li huwa:
  - magħmul minn plastik sod,
  - jista' jingħalaq b'għatu ssikkat u reżistenti għat-titqib, mingħajr ma l-oġġetti li jaqtgħu jkunu jistgħu joħorġu,
  - wieqaf u stabbli waqt l-użu,
  - reżistenti għat-tnixxija, u
  - ittikkettat sew biex iwissi dwar skart perikoluż ġewwa l-kontenitur.

Meta l-kontenitur tiegħek għar-rimi tal-oġġetti li jaqtgħu jkun kważi mimli, ikollok bżonn issegwi l-linji gwida lokali tiegħek għall-mod it-tajjeb kif tarmi l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu.

**M'ghandekx** tarmi l-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu fil-kontenitur għar-rimi d-dar tiegħek. **M'ghandekx** tirriċikla l-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu.

Jekk għandek xi mistoqsijiet ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-ghajnuna.