

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Adalimumab huwa anti-korp uman monoklonali rikombinanti, espress fiċ-ċelluli ta' l-ojarji tal-hamster ċiniż.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Artrite rewmatika

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

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

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

Gie ppruvat li, meta jingħata flimkien ma' methotrexate, Trudexa jnaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-gogi kif imkejjel permezz ta' X-ray, u li jtejjeb il-funzjoni fizika.

#### Artrite Psorjatika

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

#### Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

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

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

Trudexa huwa indikat għall-marda Crohn severa u attiva f'pazjenti li, minkejja terapija shiħa u adekwata li jkunu ingħataw b'xi corticosteroid u/jew b'xi immunosoppressiv, xorta ma kellhomx rispons; jew f'pazjenti li m'għandhomx tolleranza għal, jew li jkollhom kontra-indikazzjonijiet mediċi

ghal dawn it-terapiji. Għall-kura tal-bidu, Trudexa għandu jingħata flimkien ma' *corticosteroids*. F'każ ta' intolleranza għall-*corticosteroids* jew f'każ fejn it-tkomplija tal-kura bil-*corticosteroids* m'hijiex adattata, Trudexa jista' jingħata wahdu (ara sezzjoni 4.2).

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

Il-kura b'Trudexa għandha tinbeda u tigi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjosi u fil-kura ta' l-artrite rewmatika, ta' l-artrite psorjatika, ta' l-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhllu flimkien (*ankylosing spondylitis*) jew tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). Pazjenti kkurati b'Trudexa għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija speċjali.

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

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

##### Adulti

##### Artrite rewmatika

Id-doża ta' Trudexa rrakkomandata għal pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bhala doża wahda gimgħa iva u gimgħa le, permezz ta' injezzjoni taht il-gilda. Methotrexate għandu jitkompla waqt il-kura b'Trudexa.

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

Meta Trudexa jingħata bhala kura wahdu, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenefikaw minn zieda fl-intensità tad-doża għal 40 mg kull gimgħa.

##### Artrite Psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhllu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

Id-doża ta' Trudexa rrakkomandata għal pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhllu flimkien (*ankylosing spondylitis*), hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bhala doża wahda gimgħa iva u gimgħa le, permezz ta' injezzjoni taht il-gilda.

Għall-indikazzjonijiet kollha t'hawn fuq, l-informazzjoni li għandna tindika, li s-soltu, ir-rispons kliniku jintlahaq fi żmien 12 -il gimgħa ta' kura. Wiehed għandu jirrikonsidra b'attenzjoni jekk għandhiex titkompla l-kura f'każ ta' pazjent li ma jkunx irrisponda f'dan il-perijodu ta' żmien.

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

Id-dożaġġ irrakkomandat biex tinbeda l-kura b'Trudexa fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) severa huwa ta' 80 mg f'gimgħa 0 segwiti b'40 mg f'gimgħa 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mgħaġġel, dożaġġ ta' 160 mg f'gimgħa 0 (id-doża tista' tingħata permezz ta' erba' injezzjonijiet f'gurnata wahda jew inkella bhala żewġ injezzjonijiet kull gurnata għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'gimgħa 2 jista' jingħata però, f'dan il-każ, wiehed għandu jżomm f'moħħu l-fatt li r-riskju ta' effetti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun oghla.

Wara l-kura tal-bidu, id-doża rrakkomandata hija ta' 40 mg gimgħa iva u gimgħa le permezz ta' injezzjoni taht il-gilda. Jew inkella, jekk pazjent ikun waqaf jieħu Trudexa u s-sinjali u s-sintomi tal-

marda jergħu jhogħu, Trudexa jista' jerga' jingħata. L-esperjenza dwar it-tehid ta' Trudexa għal darba oħra wara li jkunu għaddew aktar minn 8 ġimħat mill-aħħar doża, hija żgħira.

Waqt il-kura ta' manteniment, il-*corticosteroids* jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħux jingħataw, u dan skond il-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenifikaw minn żieda fl-intensità tad-doża għal 40 mg Trudexa kull ġimħa.

Xi pazjenti li ma jkollhomx rispons sa ġimħa 4 jistgħu jibbenifikaw minn terapija ta' manteniment li titkompla sa ġimħa 12. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perijodu ta' żmien, wiehed għandu jerga' jabsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

#### Pazjenti anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

#### Tfal u adoloxxenti

M'hemmx esperjenza dwar l-użu fit-tfal.

#### Indeboliment tal-funzjoni renali u/jew tal-fwied

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

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

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

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

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

#### Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż t-tuberkulosi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura b' Trudexa. Minhabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tiehu sa ħames xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b' Trudexa sakemm jiġu kontrollati l-infezzjonijiet.

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni għida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura b' Trudexa, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja għida, it-tehid ta' Trudexa għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjonijiet jiġu kontrollati. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' Trudexa fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfegġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippreddisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkomitanti ta' medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji, sepsis, tuberkulosi u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, li jinkludu fatalitajiet, ġew rapportati b' Trudexa.

### Infezzjonijiet serji:

Fi provi kliniċi, irriżulta riskju akbar ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti li jirċievu Trudexa, u rapporti li saru wara li l-prodott tpoġġa fis-suq jikkonfermaw dan. Ta' importanza speċjali huma infezzjonijiet bħal pnemonja, infjammazzjoni fil-kliwi (*pyelonephritis*), artrite settika u setticemija.

### Tuberkulosi:

Kien hemm rapporti ta' tuberkulosi f'pazjenti li jirċievu Trudexa. Wieħed għandu jinnota li fil-maġġoranza ta' dawn ir-rapporti, it-tuberkulosi instabet barra mill-pulmun, jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa.

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

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

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkulosi rievqda, għandhom jinbdew profilassi xierqa għal kontra t-tuberkulosi skond rakkomandazzjonijiet lokali, qabel tinbeda l-kura b'Trudexa. F'din is-sitwazzjoni, il-bilanċ tal-benefiċju/riskju tat-terapija b'Trudexa għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni kbira.

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

### Infezzjonijiet opportunistiċi ohra:

Kien hemm rapporti ta' infezzjonijiet opportunistiċi serji u severi assoċjati mat-terapija b'Trudexa, per eżempju pnemonja *pneumocystis carinii*, *histoplasmosis* mifruxa, *listeriosis* u *aspergillosis*.

Jekk pazjent li jirċievi Trudexa juri sintomi/sinjali ta' infezzjoni jew deterjorament ġenerali fit-tul/atipiċi, għandhom jiġu kkunsidrati kundizzjonijiet opportunistiċi prevalenti.

### Riattivazzjoni ta' Epatite B

Sehhet riattivazzjoni ta' epatite B f'pazjenti li jgħorru dan il-virus b'mod kroniku u li jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż Trudexa. Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b'Trudexa, pazjenti li qegħdin f'riskju li jaqbadhom infezzjoni HBV għandhom jiġu eżaminati għal evidenza ta' infezzjoni HBV li seta' kellhom qabel. Persuni li jgħorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura b'Trudexa għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal hafna xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata fuq il-kura ta' pazjenti li jgħorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata r-riattivazzjoni ta' l-HBV. Trudexa għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata supportiva f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni ta' l-HBV.

### Effetti Newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inluż Trudexa, ġew assoċjati f'każi rari, ma' sintomi kliniċi ġodda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri. Min jagħti l-mediċina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Trudexa fuq pazjenti li diġà għandhom jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffetwaw il-*myelin* fis-sistema ċentrali nervuża.

### Reazzjonijiet allergiċi

Matul provi kliniċi, ma ġewx irrappurtati reazzjonijiet avversi serji bl-użu ta' Trudexa taħt il-ġilda. Reazzjonijiet allergiċi li m'humiex serji assoċjati ma' Trudexa, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, reazzjonijiet allergiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati f'każi rari ħafna wara li ttiehed Trudexa. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja oħra, it-tehid ta' Trudexa għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

L-għatu tal-labra tas-siringa fih lastiku naturali (*latex*). Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi severi f'pazjenti li huma sensittivi għal-*latex*.

### Immunosoppressjoni

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

### Tumuri malinni u disturbi li jaffetwaw it-tkattir tal-limfoċiti

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

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkomplet il-kura fuq pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni waqt li jkunu qegħdin jirċievu Trudexa. Għalhekk, wiehed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'Trudexa ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' agent iehor għal kontra t-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq, f'pazjenti kkurati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu ħafna. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuża kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' tumur malinn minhabba li jpejpu ħafna.

### Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'agenti li jimblukaw t-TNF. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrappurtati frekwentament b'Trudexa. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demem (eż deni persistenti, tbengil, hrug ta' demem, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Trudexa. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Trudexa f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom abnormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

### Tilqim

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

#### Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

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

#### Proċessi awtoimmuni

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

#### L-ġhoti flimkien ta' antagonisti ta' TNF u anakinra

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

#### Kirurgija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurgiċi f'pazjenti kkurati b'Trudexa hija limitata. Jekk tkun ippjanata proċedura kirurgika, il-*half life* twila ta' adalimumab għandha tigi kkunsidrata. Pazjent li jkollu bżonn operazzjoni waqt li jkun qiegħed jiehdu Trudexa, għandu jiġi monitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu l-azzjonijiet xierqa. L-esperjenza ta' sigurtà f'pazjenti li jiġu operati biex jinbidlulhom il-ġogi waqt li jkunu qeghdin jirċievu Trudexa hija limitata.

#### Imblukkar tal-musrana ż-żghira

Il-fatt li ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda *Crohn (Crohn's disease)* jista' jindikar preżenza ta' kontrazzjoni fissa riżultat ta' fibrozi u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurgika. Informazzjoni li għandna turi li Trudexa ma tikkagunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-agħar, u lanqas ma tikkawżahom.

### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarġiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Trudexa ġie studjat kemm f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika u bl-artrite psorjatika li jiehdu Trudexa wahdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jiehdu methotrexate flimkien ma' Trudexa. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta Trudexa ingħata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat ma' l-użu ta' Trudexa wahdu bħala kura.

L-ġhoti ta' Trudexa mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta' anti-korpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

#### 4.6 Tqala u Treddigh

Għall-Trudexa m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala.

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

Minhabba li adalimumab jimpedixxi t-TNF $\alpha$ , it-tehid tiegħu waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali tat-tarbija tat-twelid. It-tehid ta' adalimumab waqt it-tqala m'huwiex rrakkomandat. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu jużawha sa mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament ta' Trudexa.

#### Użu waqt it-treddigh

M'huwiex magħruf jekk adalimumab jgħorġx mill-halib uman jew jekk jiġix assorbit b'mod sistemiku wara li jittiehed.

Madanakollu, minhabba li l-immunoglobulini umani jgħorġu mill-halib, in-nisa m'għandhomx iredgħu għal mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament ta' Trudexa.

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

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Provi Kliniċi

Trudexa gie studjat f'5293 pazjent fi provi kontrollati u *open-label* li damu sejin sa 60 xahar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite reumatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunux ilhom bil-marda, kif ukoll pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u l-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). L-informazzjoni f'Tabella 1 hija bbazata fuq l-Istudji kontrollati (I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM) (deskritti f'sezzjoni 5.1) li nvollew 3271 pazjent li kienu qegħdin jirċievu Trudexa u 1809 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-placebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbell ma' Trudexa, matul il-perijodu kontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-Istudji I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM ma baqgħux jiehdu l-kura minhabba effetti avversi kien ta' 5.7% għall-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Trudexa u 5.3% għal pazjenti kkurati b'mod kontrollat.

Effetti avversi għal Studji I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM, kemm kliniċi u tal-laboratorju, li mill-inqas huma relatati każwalment ma' adalimumab, huma mniżżla skond il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza (komuni hafna  $\geq 1/10$ ; komuni  $\geq 1/100 < 1/10$ ; mhux komuni  $\geq 1/1000$  sa  $\leq 1/100$ ) u rari  $< 1/1000$  f'Tabella 1 hawn taht. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

**Tabella 1**  
**Effetti mhux Mixtieqa fi Studji Kliniċi**

| Klassi tas-Sistema ta' l-Organu | Frekwenza | Reazzjoni Avversa |
|---------------------------------|-----------|-------------------|
|---------------------------------|-----------|-------------------|

|                                                      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u impestazzjonijiet                   | Komuni      | infezzjonijiet fin-naħa ta' isfel tas-sistema respiratorja (inklużi pnemonja, bronkite), infezzjonijiet virali (li jinkludu l-influenza, infezzjonijiet ta' l-erpete), <i>candidiasis</i> , infezzjonijiet tal-batterji (li jinkludu infezzjonijiet fis-sistema urinarka), infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja |
|                                                      | Mhux Komuni | sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu t-tuberkulosi, <i>histoplasmosis</i> ), aġġess, infezzjoni tal-ġogi, infezzjoni tal-ferita, infezzjoni tal-ġilda (inklużi infjammazzjoni tas-tessuti ċellulari u impetigini), infezzjonijiet tal-fungu superficjali (li jinkludu l-ġilda, id-difer u s-sieq)                     |
|                                                      | Rari        | faxxite bin-nekrosi, meningite virali, infjammazzjoni tad-divertikulu                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Neoplażmi beninni u malinni (inklużi ċesti u polipi) | Mhux Komuni | tumur tal-ġilda beninn                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Rari        | limfoma, tumuri fl-organi solidi (li jinkludu tumur fis-sider, tumur fl-ovarji, tumur testikulari), karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip <i>squamous</i>                                                                                                                                                                         |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika           | Komuni      | limfopenja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Mhux Komuni | newtrogenja (li tinkludi <i>agranulocytosis</i> ), lewkopenja, <i>thrombocytopaenia</i> , anemija, mard fil-limfa, lewkoċitosi                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | Rari        | panċitopenja, purpura idjopatika <i>thrombocytopaenia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema immuni                          | Mhux Komuni | <i>systemic lupus erythematosus</i> , aġġoedema, sensitività eċċessiva għall-medicina, allergija assoċjata ma' l-istaġuni                                                                                                                                                                                                           |
|                                                      | Rari        | marda tas-serum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi fis-sistema endokrinarka                    | Rari        | disturbi fit-tirojde (li jinkludi għanqra)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni             | Mhux Komuni | <i>hypokalaemia</i> , żieda fil-lipidi, disturbi fl-aptit (li jinkludu anoressija), livelli ta' ureja għoljin fid-demem                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Rari        | <i>hypercalcaemia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi psikjatriċi                                 | Mhux Komuni | disturbi fil-burdata, ansjetà (inklużi nervożità u aġitazzjoni)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi fis-sistema nervuża                         | Komuni      | sturdament (li jinkludi vertigo), uġigh ta' ras, disturbi fis-sensazzjoni newroloġika (li jinkludu parasteżija)                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                    |             |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Mhux Komuni | sinkope, migranja, tregħid, disturbi fl-irqad                                                                                |
|                                                    | Rari        | sklerosi multipla                                                                                                            |
| Disturbi fl-ghajnejn                               | Komuni      | infezzjoni, irritazzjoni jew infjammazzjoni ta' l-ghajnejn                                                                   |
|                                                    | Mhux Komuni | disturbi fil-vista, disturbi fis-sensazzjoni ta' l-ghajnejn                                                                  |
|                                                    | Rari        | <i>panophthalmitis</i> , infjammazzjoni tal-habba ta' l-ghajnejn, glawkoma                                                   |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika     | Mhux Komuni | żanżin fil-widnejn, skonfort fil-widnejn (li jinkludi uġiħ u nefħa)                                                          |
|                                                    | Rari        | telf ta' smieġħ                                                                                                              |
| Disturbi fil-qalb                                  | Mhux Komuni | thabbit irregolari tal-qalb, takikardija, palpazzjonijiet                                                                    |
|                                                    | Rari        | attakk tal-qalb, insuffiċjenza ta' l-arterja koronarja, angina <i>pectoris</i> , effużjoni tal-perikardju                    |
| Disturbi vaskulari                                 | Mhux Komuni | pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma                                                                             |
|                                                    | Rari        | sadd fil-vini, stenosi ta' l-aorta, <i>thrombophlebitis</i> , aneurizma ta' l-aorta                                          |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali     | Komuni      | sogħla, uġiħ rinofaringali                                                                                                   |
|                                                    | Mhux Komuni | ażżma, qtugħ ta' nifs, tnaqqis jew telf ta' vuċi, kongestjoni fl-immieher                                                    |
|                                                    | Rari        | nefħa fil-pulmun minn akkumulazzjoni ta' ilma, nefħa fil-faringi minn akkumulazzjoni ta' ilma, effużjoni tal-plewra, plewrit |
| Disturbi gastro-intestinali                        | Komuni      | dijarea, uġiħ addominali, stomatite u ulċeri fil-ħalq, nawseja                                                               |
|                                                    | Mhux Komuni | emorraġija fir-rektum, gastrite, rimettar, dispepsja, nefħa addominali, stitikezza                                           |
|                                                    | Rari        | stenosi ta' l-intestini, kolite, enterite, esofaġite                                                                         |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   | Komuni      | żieda fl-enzimi tal-fwied                                                                                                    |
|                                                    | Rari        | nekrosi tal-fwied, epatite                                                                                                   |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | Komuni      | raxx, dermatite u ekżema, ħakk, taqa' x-xaġħar                                                                               |

|                                                                           |                 |                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | Mhux Komuni     | urtikarja, psorajizi, tbengil minhabba hrug ta' demm minn vini zghar u tbengil aktar malajr, purpura                                                                      |
|                                                                           | Rari            | eritema tat-tip <i>mutiforme</i> , <i>panniculitis</i>                                                                                                                    |
| Disturbi muskolu-skeletrali, tal- <i>connective tissue</i> u ta' l-ghadam | Komuni          | uġigh muskoskeletrali                                                                                                                                                     |
|                                                                           | Rari            | rabdomijolizi                                                                                                                                                             |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja                                | Mhux Komuni     | ematurja, indeboliment renali, sintomi fil-bużżeġa ta' l-awrina u fl-uretra                                                                                               |
|                                                                           | Rari            | <i>proteinuria</i> , uġigh renali                                                                                                                                         |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider                             | Mhux Komuni     | disturbi fiċ-ċiklu tal-mestrwazzjoni u fil-mod kif johroġ id-demm mill-utru                                                                                               |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata                    | Komuni<br>Hafna | reazzjoni fil-post ta' l-injezzjoni (li tinkludi uġigh, nefha, hmura jew ħakk)                                                                                            |
|                                                                           | Komuni          | deni, ghejja (li jinkludi astenja u telqa tal-ġisem minghajr l-ebda sinjali ta' mard)                                                                                     |
|                                                                           | Mhux Komuni     | uġigh fis-sider, edema, mard li jkun qisu influwenza                                                                                                                      |
| Investigazzjonijiet                                                       | Mhux Komuni     | żieda fil-livell tal- <i>creatine phosphokinase</i> fid-demm, żieda fil-hin thromboplastin attiv parzjali, preżenza ta' anti-korpi pproċuti mill-ġisem għal kontrib stess |
| Korriment u avvelenament                                                  | Mhux Komuni     | korrimment aċċidentali, fejqa jieħu iżjed fit-tul                                                                                                                         |

#### Reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni

Fit-tmax -il studji kontrollati li saru, 16% tal-pazjenti kkurati b'Trudexa żviluppaw reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorragija, uġigh jew nefha), ipparagunati ma' 10% tal-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-tehid tal-prodott mediċinali.

#### Infezzjonijiet

Fit-tmax -il studji kontrollati li saru, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' 1.49 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti li kienu kkurati b'Trudexa, u 1.42 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'infezzjonijiet fin-naha ta' fuq tas-sistema respiratorja, bronkite u infezzjonijiet fis-sistema urinarja. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura b'Trudexa wara li għadditilhom l-infezzjoni.

L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati b'Trudexa, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll.

Fi studji kontrollati u *open-label* b'Trudexa, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li għaw rament), li jinkludu rapporti ta' tuberkulozi (inklużi tuberkulozi b'hafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkulozi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvađu (eż. *histoplasmosis* mifruxa, *pneumonja pneumocystis carinii*, *aspergillosis* u *listeriosis*). Hafna mil-każi ta' tuberkulozi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettu x-xegħla ta' mard riegħed.

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

Matul il-fażijiet kontrollati ta' għaxar provi ta' Trudexa li damu sejrini mill-inqas 12 -il ġimgħa (I-IX u CHARM) fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa, artrite psorjatika, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u l-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' 5.7 (3.3, 10.1) kull 1000 sena ta' pazjent fost 2887 pazjent ikkurat b'Trudexa, kontra rata ta' 4.1 (1.5, 10.9) kull 1000 sena ta' pazjent fost 1570 pazjenti kontrollati (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 5.7 xhur għal Trudexa u 5.5 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma kienet ta' 7.6 (4.7, 12.4) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 2.0 (0.5, 8.2) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-każi tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip squamous b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.4 (1.0, 5.7) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 0 kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 1.0 (0.2, 3.8) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 1.0 (0.1, 7.3) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-provi kontrollati (I-IX u CHARM) b'porzjonijiet ta' għaxra u l-istudji *extension open-label* li għadhom sejrini bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u iehor sentejn (2), li jinkludu 4843 pazjent u aktar minn 13000 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u iehor 13.6 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma hija ta' bejn wieħed u iehor 9.0 kull 1000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u iehor 1.2 kull 1000 sena ta' pazjent.

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003, ir-rata rrappurtata ta' tumuri malinni minbarra limfomi u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika, hija ta' bejn wieħed u iehor 1.7 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rati rrappurtati ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u iehor 0.2 u 0.4 kull 1000 sena ta' pazjent, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

#### Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontriħ stress

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

#### Livelli għoljin ta' l-enzimi tal-fwied

*Provi kliniċi ta' l-artrite rewmatika:* fi provi kliniċi kontrollati ta' l-artrite rewmatika (Studji I-IV), zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu simili f'pazjenti li jirċievu adalimumab jew il-placebo. F'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika li għada fil-bidu (il-marda ilha inqas minn 3 snin) (Studju V), zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu aktar komuni fis-sezzjoni meta s-sustanzi ġew kkombinati (Trudexa/methotrexate) meta mqabbel ma' meta methotrexate inġhata bħala kura waħdu jew Trudexa inġhata bħala kura waħdu.

*Provi kliniċi ta' l-artrite psorjatika:* iż-żieda fil-livelli ta' l-ALT kienet aktar komuni f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika (Studji VI-VII), meta mqabbel ma' pazjenti fl-istudji kliniċi ta' l-artrite rewmatika.

Fl-istudji kollha (I-VII), pazjenti li kellhom zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomatiċi u f'hafna mill-każi ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruhha waqt li tkomplet il-kura.

*Il-provi kliniċi tal-marda Crohn (Crohn's disease):* fi provi kliniċi kontrollati, iż-żidiet fil-livelli ta' l-ALT kienu simili f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu adalimumab jew il-placebo.

Reazzjonijiet Avversi Addizzjonali minn Sorveljenza li saret wara li l-Prodott tqiegħed fis-Suq jew mill-Provi Kliniċi Fażi IV

L-effetti avversi addizzjonali mnizzla f'Tabella 2 ġew irrappurtati minn sorveljenza li saret wara li l-prodott tqiegħed fis-suq jew mill-provi kliniċi Fażi IV:

**Tabella 2:  
Effetti mhux Mixtieqa f'Sorveljenza li saret wara li l-Prodott tqiegħed fis-Suq u mill-Provi Kliniċi Fażi IV**

| Klassi tas-Sistema ta' l-Organu                    | Reazzjoni Avversa                                                  |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   | reattivazzjoni ta' epatite B                                       |
| Disturbi fis-sistema nervuża                       | mard li jaffetwaw il-myelin tan-nervituri (eż nevrîte fl-ghajnejn) |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali     | mard tal-pulmun ta' l-interstizju, inkluża fibrożi tal-pulmun      |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | vaskulite tal-ġilda                                                |
| Disturbi fis-sistema immuni                        | anafilassi                                                         |

#### 4.9 Doża eċċessiva

L-ebda tossiċità li tillimita d-doża ma ġiet osservata matul il-provi kliniċi. L-aktar livell ta' dożaġġ għoli li ġie evalwat kien ta' numru ta' doži ta' 10 mg/kg mgħotijin ġol-vini.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti immuno-soppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA17

Mod ta' kif jaħdem

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

Adalimumab jimmodula ukoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jehlu li huma responsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma' xi IC<sub>50</sub> minn 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

### Effetti farmakodinamiċi

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

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*).

### Provi kliniċi

#### Artrite Rewmatika

Trudexa ġie evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi kliniċi kollha ta' l-artrite rewmatika. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 60 xahar. L-effikaċja u s-sigurtà ta' Trudexa għall-kura ta' l-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji *randomized*, u *double-blind* u kontrollati hafna.

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

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

Studju III evalwa 619 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 –il sena, li kellhom effikaċja insuffiċjenti meta ngħataw dożi ta' minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgha u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti meta ngħataw 12.5 sa 25 mg fil-ġimgha. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Ta' l-ewwel grupp irċevew injezzjonijiet tal-placebo kull ġimgha għal 52 ġimgha. Tat-tieni grupp irċevew 20 mg ta' Trudexa kull ġimgha għal 52 ġimgha. Tat-tielet grupp irċevew 40 mg ta' Trudexa ġimgha iva u ġimgha le u injezzjonijiet tal-placebo ġimgha iva u ġimgha le. Wara dan, il-pazjenti haċu sehem fil-fazi ta' estenzjoni ta' l-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le sa 60 xahar.

Studju IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 –il sena. Il-pazjenti kienujew ma jafux li qegħdin jiehdu medicina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew thallew ikompli jiehdu t-terapija anti-rewmatoġika li kienu diġà qegħdin jiehdu, u dan sakemm il-kura kienet stabbli għall-perjodu minimu ta' 28 ġurnata. Dawn it-terapiji jinkludu methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine,

sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti ġew maqsuma bl-adoċ biex jiehdu jew 40 mg Trudexa jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

Studju V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom hadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le/ terapija kombinata b' methotrexate, 40 mg Trudexa mgħoti wahdu ġimgha iva u ġimgha le u methotrexate mgħoti wahdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite reumatika għal 104 ġimghat.

L-iskop primarju fi Studji I, II u III u l-iskop sekondarju fi Studju IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f' ġimgha 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f' ġimgha 52. F' ġimgha 52, Studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-rizultati ta' l-X-rays). Studju III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' hajja.

### Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b' Trudexa li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fil-provi I, II u III. Ir-rizultati tal-prova fejn ngħatat doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le huma mqassra f' Tabella 3.

**Tabella 3: Risponsi għall-ACR fi Provi kontrollati bil-Placebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

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

<sup>a</sup> Studju I fir-24 ġimgha, Studju II fis-26 ġimgha, u Studju III fir-24 u t-52 ġimgha

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa mgħotija ġimgha iva u ġimgha le

<sup>c</sup> MTX = methotrexate

<sup>\*\*</sup>p < 0.01, Trudexa kontra l-placebo

Fl-Istudji minn I-IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' ġogi bl-uġiħ u minfuħa, l-istima ta' l-attività tal-mard u ta' l-uġiħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti ta' l-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u fis-26 ġimgha meta pparagunati mal-placebo. Fi Studju III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgha shaħ. Barra minn hekk, ir-rati ta' rispons għall-ACR kienu mantenuti fil-magħġoranza tal-pazjenti, li baqgħu jiġu osservati fl-*open-label extension phase* sa ġimgha 104. Kien hemm 114 -il pazjent minn 207 pazjenti li komplew jirċievu 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le għal 60 xahar. Fost dawn, 86, 72 u 41 pazjent kellhom rispons għall-ACR 20/50/70, rispettivament f' xahar 60.

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

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

Fi Studju V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika li għada fil-bidu tagħha u li qatt ma nġhataw methotrexate, it-terapija kombinata b'Trudexa u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikatament akbar f'ġimgha 52, milli meta inġhata methotrexate bħala kura waħdu u Trudexa bħala kura waħdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'ġimgha 104 (ara Tabella 4).

**Tabella 4: Risponsi għall-ACR fi Studju V  
(persentaġġ ta' pazjenti)**

| Rispons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | MTX<br>n=257 | Trudexa<br>n=274 | Trudexa/MT<br>X<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                |
| a. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate waħdu u Trudexa u methotrexate mġhotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> .<br>b. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa waħdu u Trudexa u methotrexate mġhotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> .<br>c. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> . |              |                  |                          |                      |                      |                      |

F'ġimgha 52, 42.9% tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate laħqu titjib kliniku (DAS28 < 2.6) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċewew kura b'methotrexate waħdu bħala kura u 23.4% li rċewew Trudexa waħdu bħala kura. It-terapija kombinata b'Trudexa/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ( $p < 0.001$ ) u Trudexa mogħtija waħedhom bħala kura ( $p < 0.001$ ) fit-tilhiq ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanostikati b'artrite rewmatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaž-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili ( $p=0.447$ ).

#### Rispons radjografiku

Fi Studju III, fejn pazjenti kkurati b'Trudexa kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' 11 -il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-punteġġ totali *Sharp* u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12 -il xahar, pazjenti li nġhataw Trudexa/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu methotrexate waħdu (ara Tabella 5). Informazzjoni mill-istudju *open-label* fil-fażi ta' estenzjoni, tindika li, f'sett ta' pazjenti parti minn sett akbar, it-tnaqqis fir-rata ta' progress ta' ħsara strutturali huwa mantenut għal 60 xahar. 113/207 mill-pazjenti li oriġinarjament kienu kkurati b'40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le ġew evalwati radjografikament wara 5 snin. Minn dawn, 66 pazjent ma urew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla fit-TSS li kienet ta' zero jew inqas.

**Table 5: Tibdil Medju Radjografiku fuq perjodu ta' 12 -il xahar fi Studju III**

|  | Plaċebo/<br>MTX <sup>a</sup> | TRUDEXA/MT<br>X | Plaċebo/MTX-<br>TRUDEXA/MTX | Valur-P |
|--|------------------------------|-----------------|-----------------------------|---------|
|--|------------------------------|-----------------|-----------------------------|---------|

|                             |     | <b>40 mg ġimgha<br/>iva u ġimgha le</b> | <b>(95% Intervall ta'<br/>Konfidenza<sup>b</sup>)</b> |                      |
|-----------------------------|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------|
| Punteġġ totali <i>Sharp</i> | 2.7 | 0.1                                     | 2.6 (1.4, 3.8)                                        | < 0.001 <sup>c</sup> |
| Punteġġ ta' l-<br>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' konfidenza għad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u Trudexa.

<sup>c</sup>ibbażat fuq analizi tar-rank.

<sup>d</sup>tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

Fi Studju V, il-ħsara strutturali fil-ġogi ġiet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-punteġġ totali *Sharp* (ara Tabella 6).

**Tabella 6: Tibdil Medju Radjografiku f'Ġimgha 52 fi Studju V**

|                             | <b>MTX<br/>n=257<br/>(95%<br/>Intervall ta'<br/>Konfidenza)</b> | <b>Trudexa<br/>n=274<br/>(95%<br/>Intervall ta'<br/>Konfidenza)</b> | <b>Trudexa/MT<br/>X<br/>n=268<br/>(95%<br/>Intervall ta'<br/>Konfidenza)</b> | <b>Valur-<br/>p<sup>a</sup></b> | <b>Valur-p<sup>b</sup></b> | <b>Valur-p<sup>c</sup></b> |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Punteġġ totali <i>Sharp</i> | 5.7 (4.2-7.3)                                                   | 3.0 (1.7-4.3)                                                       | 1.3 (0.5-2.1)                                                                | < 0.001                         | 0.0020                     | < 0.001                    |
| Punteġġ ta' l-<br>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 <sup>d</sup>    | 2.0 (1.2-2.8)                                                   | 1.3 (0.5-2.1)                                                       | 0.5 (0-1.0)                                                                  | < 0.001                         | 0.0037                     | 0.151                      |

a. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b' methotrexate wahdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

b. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b' Trudexa wahdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

Wara kura ta' 52 ġimgha u ta' 104 ġimghat, il-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-puteġġ totali *Sharp*  $\leq 0.5$ ) kien sinifikament oghla bit-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' kura b' methotrexate wahdu (37.4% u 33.5% rispettivament,  $p < 0.001$ ) u kura b' Trudexa wahdu (50.7%,  $p < 0.002$  u 44.5%,  $p < 0.001$  rispettivament).

#### Kwalità ta' ħajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità ta' ħajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fiżika, li f' ġimgha 52 fi Studju III kienet skop primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz ta' l-indiċi ta' diżabilità tal-kwestjunarju li jassessja s-saħħa (HAQ) fl-erba' provi originali adegwati u kontrollati hafna li saru. Id-dożi/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' Trudexa fl-erba' studji, urew titjib, mil-linja bażi sa Xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità ta' l-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Stju II ġara l-isets f' ġimgha 52. Riżultati tal-istħarrig tas-saħħa fil-forma il-qasira (SF 36) għad-dożi/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' Trudexa fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS), kif ukoll punti li huma statistikament sinifikanti fid-dominju ta' l-uġiħ u l-vitalità għad-doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għejja, kif inhi mkejla mill-istima funzjonali tat-terapija tal-mard kroniku (FACIT) kien osservat fit-tliet studji li fihom saret l-istima (Studji I, III u IV).

Fi Studju III, titjib fil-funzjoni fiżika ġie mantenut matul ġimgha 260 (60 xahar) tal-kura *open-label*. It-titjib fil-kwalità ta' ħajja ġie mkejja sa ġimgha 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju V, it-titjib fl-indiċi ta' diżabilità HAQ u fil-komponent fiżiku ta' l-SF 36 wera titjib akbar ( $p < 0.001$ ) għat-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate versu l-kura b'methotrexate u l-kura b'Trudexa wahdu f'gimgha 52, liema titjib baqa' mantenut matul gimgha 104.

### Artrite Psorjatika

It-tehid ta' 40 mg Trudexa gimgha iva u gimgha le gie studjat f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika attiva minn moderata sa severa f'żewġ studji kontrollati bil-plaċebo, Studju VI u VII. Studju VI li dam 24 gimgha, tratta 313 pazjent adult li kellhom rispons mhux adegwat għall-kura b'medicina anti-infjammatorja mhux steroidi, u minn dawn, bejn wiehied u iehor 50% kienu qegħdin jiehdu methotrexate. Studju VII li dam 12 -il gimgha, tratta 100 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija DMARD.

Minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti studjati, m'hemmx biżżejjed evidenza fuq l-effikaċja ta' Trudexa f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika li tixbah lill-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) (ara Tabella 7).

**Tabella 7: Rispons għall-ACR fi Studji ta' l-Artrite Psorjatika kontrollati bil-Plaċebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

| Rispons   | Studju VI        |                 | Studju VII      |                |
|-----------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|           | Plaċebo<br>N=162 | Humira<br>N=151 | Plaċebo<br>N=49 | Humira<br>N=51 |
| ACR 20    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 14%              | 58%***          | 16%             | 39%*           |
| Gimgha 24 | 15%              | 57%***          | N/A             | N/A            |
| ACR 50    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 4%               | 36%***          | 2%              | 25%***         |
| Gimgha 24 | 6%               | 39%***          | N/A             | N/A            |
| ACR 70    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 1%               | 20%***          | 0%              | 14%*           |
| Gimgha 24 | 1%               | 23%***          | N/A             | N/A            |

\*\*\*  $p < 0.001$  għall-paraguni kollha bejn Humira u l plaċebo

\*  $p < 0.05$  f'għall-paraguni kollha bejn Humira u l plaċebo

N/A ma japplikax

Ir-risponsi għall-ACR fi Studju VI kienu simili kemm flimkien mal-kura b'methotrexate, kif ukoll mingħajrha.

Pazjenti kkurati b'Trudexa urew titjib fil-funzjoni fiżika kif stimat bl-HAQ u l-istudju tas-saħha fil-forma il-qasira (SF 36), mil-linja bażi sa gimgha 24.

### Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

It-tehid ta' 40 mg Trudexa gimgha iva u gimgha le kien stimat fi 393 pazjent f'żewġ studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo li hadu 24 gimgha u li saru b'ordni addoċ fuq pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) (il-punt medju tal-linja bażi ta' l-attività tal-mard [l-Indiċi ta' l-Attività tal-Mard Ankylosing Spondylitis (BASDAI)] kien 6.3 fil-gruppi kollha) li ma kellhomx rispons adegwata għat-terapija konvenzjonali. Disgha u sebghin (20.1%) pazjent ġew ikkurati flimkien ma' medicini anti-rewmatici li li jaffettwaw il-proċess tal-marda, u 37 (9.4%) pazjent flimkien ma' glukokortikoidi. Il-perijodu *blinded* gie segwit b'perijodu *open-label*, li matulu l-pazjenti rċewew 40 mg Trudexa taht il-gilda gimgha iva u gimgha le għal perijodu addizzjonali ta 28 gimgha. sugġetti ( $n = 215$ , 54.7%) li ma laħqux l-ASAS 20 f'gimghat 12, jew 16 jew 20 irċewew 40 mg adalimumab hrug kmieni *open-label* taht il-gilda gimgha iva u gimgha le, u kienu sussegwentament trattati bhala pazjenti li ma jirrispondux għal kura fl-analiżi ta' l-istatistika *double-blind*.

Fl-istudju ikbar (VIII) bi 315 pazjent, ir-riżultati urew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwählhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) f'pazjenti kkurati b'Trudexa, meta pparagunat mal-plaċebo. Rispons sinifikanti ġie osservat l-ewwel f'Ġimgha 2 u nżamm tul 24 ġimgha (Tabella 8).

**Tabella 8– Risponsi ta' l-Effikaċja fi Studju AS kontrollat bil-Plaċebo Effikaċja– Studju VIII Tnaqqis fis-Sinjali u s-Sintomi**

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

\*\*\*, \*\* Statistika sinifikanti f'p < 0.001, <0.01 għall-paraguni kollha bejn Trudexa u l-plaċebo f'Ġimgha 2, 12 u 24

<sup>a</sup> Stima f' *Ankylosing Spondylitis*

<sup>b</sup> Indiċi ta' l-Attività tal-Mard *Bath Ankylosing Spondylitis*

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

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-istudju iżgħar *double-blind* kontrollat bil-plaċebo li sar b'ordni addoċċ (IX) ta' 82 pazjent adult li jbatu b'infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwählhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

### Il-Marda Crohn (Crohn's Disease)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Trudexa ġew stimati f' il fuq minn 1400 pazjent li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) attiva b' mod minn moderat sa sever (Indiċi ta' l-Attività tal-Marda *Crohn* (*Crohn's disease*) (CDAI)  $\geq 220$  u  $\leq 450$ ) fi studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo, li saru b'ordni addoċċ. 478 mill-pazjenti reġistrati (32%) ġew dikjarati bħala li jbatu minn marda severa (riżultat ta' CDAI > 300 u t-teħid fl-istess waqt ta' *corticosteroid* u/jew immunosoppressanti) li tikkorrespondu mal-popolazzjoni definita fl-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1). Dożi stabbli ta' *aminosalicylates*, *corticosteroids*, u/jew aġenti immunomodulatorji mittieħda fl-istess waqt, kienu permessi u 79% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il-medicini.

Il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bħala CDAI < 150) ġie evalwat f'żewġ studji, CLASSIC I u GAIN. Fi CLASSIC I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma bl-addoċċ f'wieħed minn erbgha gruppi ta' nies li kienu qegħdin jiehdu l-kura; plaċebo f'ġimghat 0 u 2, 160 mg Trudexa 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. F'GAIN, 325 pazjent li ma kinux baqgħu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg Trudexa f'ġimgha 0 u 80 mg f'ġimgha 2 jew plaċebo f'ġimghat 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew esklużi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

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

Ir-rati ta' kemm kien hemm qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons fi CLASSIC I u GAIN huma preżentati f'Tabella 9.

**Tabella 9: Qlib għall-Aħjar fl-Istat Kliniku u Rispons  
(Persentaġġ ta' Pazjenti)**

|                             | CLASSIC I: Pazjenti li qatt ma<br>hadu infliximab |                               |                              | GAIN: Pazjenti li kienu diġà<br>hadu infliximab qabel |                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                             | Placebo<br>N=74                                   | Trudexa<br>80/40 mg<br>N = 75 | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=76 | Placebo<br>N=166                                      | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=159 |
| Gimgha 4                    |                                                   |                               |                              |                                                       |                               |
| Titjib kliniku              | 12%                                               | 24%                           | 36%*                         | 7%                                                    | 21%*                          |
| Rispons kliniku<br>(CR-100) | 24%                                               | 37%                           | 49%**                        | 25%                                                   | 38%**                         |

Il-valuri-p kollha huma paragoni magħmula għal kull par ta' proporzjonijiet għal Trudexa *kontra* l-placebo

\* p < 0.001

\*\* p < 0.01

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

F'CHARM, f'gimgha 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analizi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'gimgha 4, 48% kienu ġew esponuti għal kura oħra għal kontra TNF fil-passat. Iż-żamma tar-rati tat-titjib u tar-rispons huma preżentati f'Tabella 10. Ir-riżultati tat-titjib kliniku baqghu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponimenti għal antagonist ta' TNF li kien hemm fil-passat.

**Tabella 10: Iż-Zamma tat-Titjib Kliniku u tar-Rispons  
(Persentaġġ ta' Pazjenti)**

|                                                                                     | Placebo      | 40 mg Trudexa<br>gimgha iva u<br>gimgha le | 40 mg Trudexa<br>kull gimgha |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Gimgha 26</b>                                                                    | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                               | <b>N=157</b>                 |
| Titjib kliniku                                                                      | 17%          | 40%*                                       | 47%*                         |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                            | 27%          | 52%*                                       | 52%*                         |
| Pazjenti li kellhom titjib minghajr<br>steroidi għal $\geq 90$ ġurnata <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**                              | 15% (11/74)**                |
| <b>Gimgha 56</b>                                                                    | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                               | <b>N=157</b>                 |
| Titjib kliniku                                                                      | 12%          | 36%*                                       | 41%*                         |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                            | 17%          | 41%*                                       | 48%*                         |
| Pazjenti li kellhom titjib minghajr<br>steroidi għal $\geq 90$ ġurnata <sup>a</sup> | 5% (3/66)    | 29% (17/58)*                               | 20% (15/74)**                |

\*  $p < 0.001$  għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal Trudexa *kontra* l-placebo

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

<sup>a</sup> Minn dawk li jirċievu l-corticosteroids fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'gimgha 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw Trudexa biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa gimgha 12 meta komparati ma 30% ta' pazjenti li jirċievu l-placebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi whud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa gimgha 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla sa gimgha 12. Terapija li tkomplet wara gimgha 12 ma wasslitx għal numru ikbar b'mod sinifikanti ta' aktar risponsi (ara sezzjoni 4.2).

#### Kwalità ta' Hajja

Fi CLASSIC I u GAIN, f'gimgha 4, gie milhuq riżultat totali li wera titjib li hu statistikament sinifikanti fil-kwestjonarju għall-mard speċifiku dwar il-marda ta' l-infjammazzjoni tal-musrana (IBDQ), u dan f'pazjenti li ġew magħżula bl-addoċċ u ngħataw 80/40 mg u 160/80 mg Trudexa meta mqabbel mal-placebo, u dan deher f'gimghat 26 u 56 f'CHARM, kif ukoll fil-gruppi tal-kura b'adalimumab meta mqabbla mal-grupp tal-placebo.

#### Immunogeniċità

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

Pazjenti fi Studji I, II u III ġew ittestjati għal anti-korpi kontra adalimumab f'diversi hinijiet waqt il-perijodu ta' mis-6 sat-12 -il xahar. Fil-provi pivotali, anti-korpi kontra adalimumab kienu identifikati fi 58/1053 (5.5%) pazjent ikkurati b'adalimumab, imqabbla ma' 2/370 (0.5%) fuq il-placebo. F'pazjenti li ma ngħatawx methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 12.4%, imqabbla ma' 0.6% meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, anti-korpi ta' adalimumab ġew identifikati fi 38/376 suġġett (10%) ikkurati b'adalimumab. F'pazjenti li ma ngħatawx ukoll methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 13.5% (24/178 suġġett), meta pparagunat ma' 7% (14 minn 198 suġġett) meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwāhhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), ġew identifikati anti-korpi fi 17/204 suġġett (8.3%) ikkurati b'adalimumab.

F'pazjenti li ma nghatawx ukoll methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 16/185 (8.6%), meta pparagunat ma' 1/19 (5.3%) meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), anti-korpi ta' kontra adalimumab ġew identifikati f'7/269 suġġett (2.6%) ikkurati b'adalimumab.

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), id-doża kbira ta' 80 mg Trudexa f'ġimgha 0 segwita b'40 mg Trudexa f'ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 5.5 µg/ml matul il-perijodu tal-bidu. Doża kbira ta' 160 mg Trudexa f'ġimgha 0 segwita b'80 mg Trudexa f'ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 12 µg/ml matul il-perijodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) li rċevew doża ta' 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wiehed u iehor 7 µg/ml.

Analiżi tal-farmakokinetika tal-populazzjoni bi sħarriġ fuq 'il fuq minn 1300 pazjent bl-AR wera xaqlib lejn turija aktar għolja ta' tnehhija ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jiżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-età kellhom effett minimu fuq it-tnehhija ta' adalimumab. Gie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab hieles (mhux imwaħħal ma anti-korpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu. Trudexa ma ġiex studjat fuq tfal jew pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied jew indeboliment renali.

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-tossicità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinologi li b' 0, 30 u 100 mg/kg (9-17 –il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' dannu kkaġunat b'adalimumab fuq il-feti. Ma sarux studji karcinogeniċi, u stima standard ta' fertilità u tossicità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korp li jirreagixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u l-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Mannitol  
Citric acid monohydrate  
Sodium citrate  
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate  
Disodium phosphate dihydrate  
Sodium chloride  
Polysorbate 80  
Sodium hydroxide  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jablux miegħu, dan il-prodott mediċinali m'għadux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

18-il xahar

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

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C). Żomm il-kunjett fil-pakett ta' barra. Tagħmlux fil-friza.

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

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett li jintuża għal darba waħda biss (hgieg tip I), komplut bis-sigilli tal-lastku, magħluq bil-prensa bl-aluminju u bis-sigilli *flip-off*.

Pakketti ta:

Kunjett wiehed (0.8 ml soluzzjoni sterili), siringa waħda għall-injezzjoni vojta b'basket għaliha u 2 kuxxinetti bl-alkohol, kollha go folja.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/001

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

1 ta' Settembru 2003

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

{XX/SSSS}

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Adalimumab huwa anti-korp uman monoklonali rikombinanti prodott b' mod artifiċjali minn klona waħda, espress fiċ-ċelluli ta' l-ovarji tal-ħamster ċiniż.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Artrite rewmatika

Trudexa, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għal:-

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

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

Gie ppruvat li, meta jingħata flimkien ma' methotrexate, Trudexa jnaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-gogi kif imkejje permezz ta' X-ray, u li jtejjeb il-funzjoni fizika.

#### Artrite Psorjatika

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

#### Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

Trudexa huwa indikat għal-kura ta' adulti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw kura konvenzjonali.

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

Trudexa huwa indikat għal-marda Crohn severa u attiva f' pazjenti li, minkejja terapija shiha u adekwata li jkunu ingħataw b' xi *corticosteroid* u/jew b' xi immunosoppressiv, xorta ma kellhomx

rispons; jew f'pazjenti li m'għandhomx tolleranza għal, jew li jkollhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji. Għall-kura tal-bidu, Trudexa għandu jingħata flimkien ma' *corticosteroids*. F'każ ta' intolleranza għall-*corticosteroids* jew f'każ fejn it-tkomplija tal-kura bil-*corticosteroids* m'hijiex adattata, Trudexa jista' jingħata wahdu (ara sezzjoni 4.2).

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

Il-kura b'Trudexa għandha tinbeda u tigi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjożi u fil-kura ta' l-artrite rewmatika, ta' l-artrite psorjatika, ta' l-infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) jew tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). Pazjenti kkurati b'Trudexa għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija speċjali.

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

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

##### Adulti

##### Artrite rewmatika

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

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

Meta Trudexa jingħata bħala kura wahdu, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenefikaw minn zieda fl-intensità tad-doża għal 40 mg kull gimgħa.

##### Artrite Psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

Id-doża ta' Trudexa rrakkomandata għal pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bħala doża wahda gimgħa iva u gimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Għall-indikazzjonijiet kollha t'hawn fuq, l-informazzjoni li għandna tindika, li s-soltu, ir-rispons kliniku jintlahaq fi żmien 12 -il gimgħa ta' kura. Wiehed għandu jirrikonsidra b'attenzjoni jekk għandhiex titkompla l-kura f'każ ta' pazjent li ma jkunx irrisponda f'dan il-perijodu ta' żmien.

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

Id-dożaġġ irrakkomandat biex tinbeda l-kura b'Trudexa fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) severa huwa ta' 80 mg f'gimgħa 0 segwiti b'40 mg f'gimgħa 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mgħaġġel, dożaġġ ta' 160 mg f'gimgħa 0 (id-doża tista' tingħata permezz ta' erba' injezzjonijiet f'gurnata wahda jew inkella bħala żewġ injezzjonijiet kull gurnata għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'gimgħa 2 jista' jingħata però, f'dan il-każ, wiehed għandu jżomm f'moħħu l-fatt li r-riskju ta' effetti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun oghla.

Wara l-kura tal-bidu, id-doża rrakkomandata hija ta' 40 mg gimgħa iva u gimgħa le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Jew inkella, jekk pazjent ikun waqaf jieħu Trudexa u s-sinjali u s-sintomi tal-

marda jergħu jhogħu, Trudexa jista' jerga' jingħata. L-esperjenza dwar it-tehid ta' Trudexa għal darba oħra wara li jkun għaddew aktar minn 8 ġimħat mill-aħħar doża, hija żgħira.

Waqt il-kura ta' manteniment, il-*corticosteroids* jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħux jingħataw, u dan skond il-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenifikaw minn żieda fl-intensità tad-doża għal 40 mg Trudexa kull ġimħa.

Xi pazjenti li ma jkollhomx rispons sa ġimħa 4 jistgħu jibbenifikaw minn terapija ta' manteniment li titkompla sa ġimħa 12. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perijodu ta' żmien, wiehed għandu jerga' jabsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

#### Pazjenti anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

#### Tfal u adoloxxenti

M'hemmx esperjenza dwar l-użu fit-tfal.

#### Indeboliment tal-funzjoni renali u/jew tal-fwied

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

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

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

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

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

#### Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż t-tuberkulosi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura b' Trudexa. Minhabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tiehu sa ħames xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b' Trudexa sakemm jiġu kontrollati l-infezzjonijiet.

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoniji ġdida waqt li jkun qegħdin taħt il-kura b' Trudexa, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida, it-tehid ta' Trudexa għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjonijiet jiġu kontrollati. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkun qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' Trudexa fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfegġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippredisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkometanti ta' medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji, sepsis, tuberkulosi u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, li jinkludu fatalitajiet, ġew rapportati b' Trudexa.

#### Infezzjonijiet serji:

Fi provi kliniċi, irriżulta riskju akbar ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti li jirċievu Trudexa, u rapporti li saru wara li l-prodott tpoġġa fis-suq jikkonfermaw dan. Ta' importanza speċjali huma infezzjonijiet bħal pnemonja, infjammazzjoni fil-kliwi (*pyelonephritis*), artrite settika u setticemija.

#### Tuberkulosi:

Kien hemm rapporti ta' tuberkulosi f'pazjenti li jirċievu Trudexa. Wieħed għandu jinnota li fil-maġġoranza ta' dawn ir-rapporti, it-tuberkulosi instabet barra mill-pulmun, jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa.

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

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

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkulosi rievqda, għandhom jinbdew profilassi xierqa għal kontra t-tuberkulosi skond rakkomandazzjonijiet lokali, qabel tinbeda l-kura b'Trudexa. F'din is-sitwazzjoni, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-terapija b'Trudexa għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni kbira.

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

#### Infezzjonijiet opportunistiċi ohra:

Kien hemm rapporti ta' infezzjonijiet opportunistiċi serji u severi assoċjati mat-terapija b'Trudexa, per eżempju pnemonja *pneumocystis carinii*, *histoplasmosis* mifruxa, *listeriosis* u *aspergillosis*.

Jekk pazjent li jirċievi Trudexa juri sintomi/sinjali ta' infezzjoni jew deterjorament ġenerali fit-tul/atipici, għandhom jiġu kkunsidrati kundizzjonijiet opportunistiċi prevalenti.

#### Riattivazzjoni ta' Epatite B

Sehhet riattivazzjoni ta' epatite B f'pazjenti li jgħorru dan il-virus b'mod kroniku u li jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż Trudexa. Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b'Trudexa, pazjenti li qegħdin f'riskju li jaqbadhom infezzjoni HBV għandhom jiġu eżaminati għal evidenza ta' infezzjoni HBV li seta' kellhom qabel. Persuni li jgħorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura b'Trudexa għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal hafna xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata fuq il-kura ta' pazjenti li jgħorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata r-riattivazzjoni ta' l-HBV. Trudexa għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata supportiva f'każ ta' pazjenti li jżviluppaw riattivazzjoni ta' l-HBV.

#### Effetti Newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inkluż Trudexa, ġew assoċjati f'każi rari, ma' sintomi kliniċi ġodda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffettwaw il-*myelin* tan-nervituri. Min jagħti l-

medicina ghandu joqghod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Trudexa fuq pazjenti li digà ghandhom jew li qabduhom ricentement, disturbi li jaffetwaw il-*myelin* fis-sistema ċentrali nervuza.

### Reazzjonijiet allergiċi

Matul provi kliniċi, ma ġewx irrappurtati reazzjonijiet avversi serji bl-użu ta' Trudexa taht il-ġilda. Reazzjonijiet allergiċi li m'humiex serji assoċjati ma' Trudexa, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, reazzjonijiet allergiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati f'każi rari hafna wara li ttieħed Trudexa. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja ohra, it-teħid ta' Trudexa ghandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

L-ghatu tal-labra tas-siringa fih lastiku naturali (*latex*). Dan jista' jikkaġuna reazzjonijiet allergiċi severi f'pazjenti li huma sensittivi għal-*latex*.

### Immunosoppressjoni

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

### Tumuri malinni u disturbi li jaffetwaw it-tkattir tal-limfoċiti

Fil-porzjonijiet kontrollati tal-provi kliniċi ta' antagonisti ta' TNF, ġew osservati aktar każi ta' tumuri malinni, inkluż limfoma, f'pazjenti li jirċievu xi anagonist ta' TNF, meta ipparagunati ma' pazjenti kontrollati. Madanakollu, l-okkorrenza kienet rari. Barra minn hekk, hemm sfond ta' riskju akbar ta' limfoma f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv hafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibilità ta' żvilupp ta' tumuri limfoma jew tumuri malinni ohra f'pazjenti kkurati b'xi antagonist ta' TNF.

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkomplet il-kura fuq pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni waqt li jkun qegħdin jirċievu Trudexa. Għalhekk, wieħed għandu joqghod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'Trudexa ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' aġent iehor għal kontra t-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-ghonq, f'pazjenti kkurati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu hafna. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuza kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' tumur malinn minhabba li jpejpu hafna.

### Reazzjonijiet ematologiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'aġenti li jimblukaw t-TNF. Effetti avversi tas-sistema ematologiċa, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrappurtati frekwentament b'Trudexa. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demem (eż deni persistenti, tbengil, hrug ta' demem, sfurija) waqt li jkun qegħdin jirċievu Trudexa. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Trudexa f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom abnormalitajiet ematologiċi sinifikanti.

### Tilqim

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

trasmissjoni sekondarja ta' l-infezzjoni permezz ta' vaċċini hajjin f'pazjenti li jirċievu Trudexa. Pazjenti li jkunu qeghdin fuq il-kura b'Trudexa jistghu jirċievu tilqim f'daqqa, minbarra vaċċini hajjin.

### Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

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

### Proċessi awtoimmuni

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

### L-ġhoti flimkien ta' antagonisti ta' TNF u anakinra

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

### Kirurgija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurgiċi f'pazjenti kkurati b'Trudexa hija limitata. Jekk tkun ipplanata proċedura kirurgiċa, il-*half life* twila ta' adalimumab għandha tiġi kkunsidrata. Pazjent li jkollu bżonn operazzjoni waqt li jkun qiegħed jiehu Trudexa, għandu jiġi monitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu l-azzjonijiet xierqa. L-esperjenza ta' sigurtà f'pazjenti li jiġu operati biex jinbidlulhom il-ġogi waqt li jkunu qeghdin jirċievu Trudexa hija limitata.

### Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

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

## **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Trudexa gie studjat kemm f'pazjenti li jbatu bl-artrite reumatika u bl-artrite psorjatika li jiehdu Trudexa wahdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jiehdu methotrexate flimkien ma' Trudexa. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta Trudexa ingħata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat ma' l-użu ta' Trudexa wahdu bħala kura.

L-ġhoti ta' Trudexa minghajr methotrexate rriżulta f'zieda fil-formazzjoni ta' anti-korpi, zieda fit-tnehhija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

## **4.6 Tqala u Treddigh**

Għall-Trudexa m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala.

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

Minhabba li adalimumab jimpedixxi t-TNF $\alpha$ , it-tehid tiegħu waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali tat-tarbija tat-twelid. It-tehid ta' adalimumab waqt it-tqala m'huwiex rakkomandat. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu jużawha sa mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament ta' Trudexa.

#### Użu waqt it-treddigh

M'huwiex magħruf jekk adalimumab jgħorġx mill-halib uman jew jekk jiġix assorbit b'mod sistemiku wara li jittiehed.

Madanakollu, minhabba li l-immunoglobulini umani jgħorġu mill-halib, in-nisa m'għandhomx iredgħu għal mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament ta' Trudexa.

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

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Provi Kliniċi

Trudexa ġie studjat f'5293 pazjent fi provi kontrollati u *open-label* li damu sejrini sa 60 xahar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite reumatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunux ilhom bil-marda, kif ukoll pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u l-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). L-informazzjoni f'Tabella 1 hija bbażata fuq l-Istudji kontrollati (I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM) (deskritti f'sezzjoni 5.1) li nvolvw 3271 pazjent li kienu qegħdin jirċievu Trudexa u 1809 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-placebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel ma' Trudexa, matul il-perjodu kontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-Istudji I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM ma baqgħux jiehdu l-kura minhabba effetti avversi kien ta' 5.7% għall-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Trudexa u 5.3% għal pazjenti kkurati b'mod kontrollat.

Effetti avversi għal Studji I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM, kemm kliniċi u tal-laboratorju, li mill-inqas huma relatati każwalment ma' adalimumab, huma mniżżla skond il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza (komuni ħafna  $\geq 1/10$ ; komuni  $\geq 1/100 < 1/10$ ; mhux komuni  $\geq 1/1000$  sa  $\leq 1/100$ ) u rari  $< 1/1000$  f'Tabella 1 hawn taht. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

**Tabella 1**  
**Effetti mhux Mixtieqa fi Studji Kliniċi**

| Klassi tas-Sistema ta' l-Organu | Frekwenza | Reazzjoni Avversa |
|---------------------------------|-----------|-------------------|
|---------------------------------|-----------|-------------------|

|                                                      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u impestazzjonijiet                   | Komuni      | infezzjonijiet fin-naħa ta' isfel tas-sistema respiratorja (inklużi pnemonja, bronkite), infezzjonijiet virali (li jinkludu l-influenza, infezzjonijiet ta' l-erpete), <i>candidiasis</i> , infezzjonijiet tal-batterji (li jinkludu infezzjonijiet fis-sistema urinarka), infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja |
|                                                      | Mhux Komuni | sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu t-tuberkulosi, <i>histoplasmosis</i> ), aġġess, infezzjoni tal-ġogi, infezzjoni tal-ferita, infezzjoni tal-ġilda (inklużi infjammazzjoni tas-tessuti ċellulari u impetigini), infezzjonijiet tal-fungu superficjali (li jinkludu l-ġilda, id-difer u s-sieq)                     |
|                                                      | Rari        | faxxite bin-nekrosi, meningite virali, infjammazzjoni tad-divertikulu                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Neoplażmi beninni u malinni (inklużi ċesti u polipi) | Mhux Komuni | tumur tal-ġilda beninn                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Rari        | limfoma, tumuri fl-organi solidi (li jinkludu tumur fis-sider, tumur fl-ovarji, tumur testikulari), karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip <i>squamous</i>                                                                                                                                                                         |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika            | Komuni      | limfopenja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Mhux Komuni | newtopenja (li tinkludi <i>agranulocytosis</i> ), lewkopenja, <i>thrombocytopaenia</i> , anemija, mard fil-limfa, lewkoċitosi                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | Rari        | panċitopenja, purpura idjopatika <i>thrombocytopaenia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema immuni                          | Mhux Komuni | <i>systemic lupus erythematosus</i> , aġġoedema, sensitività eċċessiva għall-medicina, allergija assoċjata ma' l-istaġuni                                                                                                                                                                                                           |
|                                                      | Rari        | marda tas-serum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi fis-sistema endokrinarka                    | Rari        | disturbi fit-tirojda (li jinkludi għanqra)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni             | Mhux Komuni | <i>hypokalaemia</i> , żieda fil-lipidi, disturbi fl-aptit (li jinkludu anoressija), livelli ta' ureja għoljin fid-demm                                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Rari        | <i>hypercalcaemia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi psikjatriċi                                 | Mhux Komuni | disturbi fil-burdata, ansjetà (inklużi nervożità u aġġazzjoni)                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Disturbi fis-sistema nervuża                         | Komuni      | sturdament (li jinkludi vertigo), uġiġħ ta' ras, disturbi fis-sensazzjoni newroloġika (li jinkludu parasteżija)                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                    |             |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | Mhux Komuni | sinkope, migranja, tregħid, disturbi fl-irqad                                                                                |
|                                                    | Rari        | sklerosi multipla                                                                                                            |
| Disturbi fl-ghajnejn                               | Komuni      | infezzjoni, irritazzjoni jew infjammazzjoni ta' l-ghajnejn                                                                   |
|                                                    | Mhux Komuni | disturbi fil-vista, disturbi fis-sensazzjoni ta' l-ghajnejn                                                                  |
|                                                    | Rari        | <i>panophthalmitis</i> , infjammazzjoni tal-habba ta' l-ghajnejn, glawkoma                                                   |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika     | Mhux Komuni | żanżin fil-widnejn, skonfort fil-widnejn (li jinkludi uġigh u nefha)                                                         |
|                                                    | Rari        | telf ta' smiegh                                                                                                              |
| Disturbi fil-qalb                                  | Mhux Komuni | thabbit irregolari tal-qalb, takikardija, palpitazzjonijiet                                                                  |
|                                                    | Rari        | attakk tal-qalb, insuffiċjenza ta' l-arterja koronarja, angina <i>pectoris</i> , effużjoni tal-perikardju                    |
| Disturbi vaskulari                                 | Mhux Komuni | pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma                                                                             |
|                                                    | Rari        | sadd fil-vini, stenosi ta' l-aorta, <i>thrombophlebitis</i> , aneurizma ta' l-aorta                                          |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali     | Komuni      | soghla, uġigh rinofaringali                                                                                                  |
|                                                    | Mhux Komuni | ażżma, qtugħ ta' nifs, tnaqqis jew telf ta' vuċi, kongestjoni fl-immieher                                                    |
|                                                    | Rari        | nefha fil-pulmun minn akkumulazzjoni ta' ilma, nefha fil-faringi minn akkumulazzjoni ta' ilma, effużjoni tal-plewra, plewrit |
| Disturbi gastro-intestinali                        | Komuni      | dijarea, uġigh addominali, stomatite u ulċeri fil-ħalq, nawseja                                                              |
|                                                    | Mhux Komuni | emorraġija fir-rektum, gastrite, rimettar, dispepsja, nefha addominali, stitikezza                                           |
|                                                    | Rari        | stenosi ta' l-intestini, kolite, enterite, esofaġite                                                                         |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   | Komuni      | żieda fl-enzimi tal-fwied                                                                                                    |
|                                                    | Rari        | nekrosi tal-fwied, epatite                                                                                                   |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | Komuni      | raxx, dermatite u ekzema, ħakk, taqa' x-xaġħar                                                                               |

|                                                                           |                 |                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | Mhux Komuni     | urtikarja, psorajizi, tbengil minhabba hrug ta' demm minn vini zghar u tbengil aktar malajr, purpura                                                                        |
|                                                                           | Rari            | eritema tat-tip <i>mutiforme</i> , <i>panniculitis</i>                                                                                                                      |
| Disturbi muskolu-skeletrali, tal- <i>connective tissue</i> u ta' l-ghadam | Komuni          | ugigh muskoskeletrali                                                                                                                                                       |
|                                                                           | Rari            | rabdomijolizi                                                                                                                                                               |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja                                | Mhux Komuni     | ematurja, indeboliment renali, sintomi fil-buzzieqa ta' l-awrina u fl-uretra                                                                                                |
|                                                                           | Rari            | <i>proteinuria</i> , ugigh renali                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider                             | Mhux Komuni     | disturbi fiċ-ċiklu tal-mestrwazzjoni u fil-mod kif johrog id-demm mill-utru                                                                                                 |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata                    | Komuni<br>Hafna | reazzjoni fil-post ta' l-injezzjoni (li tinkludi ugigh, nefha, hmura jew hakk)                                                                                              |
|                                                                           | Komuni          | deni, ghejja (li jinkludi astenja u telqa tal-gisem minghajr l-ebda sinjali ta' mard)                                                                                       |
|                                                                           | Mhux Komuni     | ugigh fis-sider, edema, mard li jkun qisu influwenza                                                                                                                        |
| Investigazzjonijiet                                                       | Mhux Komuni     | zieda fil-livell tal- <i>creatine phosphokinase</i> fid-demm, zieda fil-hin thromboplastin attiv parzjali, prezenza ta' anti-korpi pproduċuti mill-gisem ghal kontrib stess |
| Korriment u avvelenament                                                  | Mhux Komuni     | korriment aċċidentali, fejqa jiehu izjed fit-tul                                                                                                                            |

#### Reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni

Fit-tmax -il studji kontrollati li saru, 16% tal-pazjenti kkurati b'Trudexa żviluppaw reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema u/jew hakk, emorraġija, ugigh jew nefha), ipparagunati ma' 10% tal-pazjenti li kienu qeghdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-tehid tal-prodott mediċinali.

#### Infezzjonijiet

Fit-tmax -il studji kontrollati li saru, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' 1.49 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti li kienu kkurati b'Trudexa, u 1.42 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, bronkite u infezzjonijiet fis-sistema urinarja. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura b'Trudexa wara li għadditilhom l-infezzjoni.

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

Fi studji kontrollati u *open-label* b'Trudexa, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li għaw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkulosi (inklużi tuberkulosi b'haġna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkulosi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvađu (eż. *histoplasmosis* mifruxa, *pneumonja pneumocystis carinii*, *aspergillosis* u *listeriosis*). Haġna mil-każi ta' tuberkulosi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettu x-xegħla ta' mard rieqed.

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

Matul il-fazijiet kontrollati ta' għaxar provi ta' Trudexa li damu sejrjn mill-inqas 12 -il ġimgha (I-IX u CHARM) fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa, artrite psorjatika, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u l-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' 5.7 (3.3, 10.1) kull 1000 sena ta' pazjent fost 2887 pazjent ikkurat b'Trudexa, kontra rata ta' 4.1 (1.5, 10.9) kull 1000 sena ta' pazjent fost 1570 pazjenti kontrollati (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 5.7 xhur għal Trudexa u 5.5 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma kienet ta' 7.6 (4.7, 12.4) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 2.0 (0.5, 8.2) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-każi tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip squamous b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.4 (1.0, 5.7) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 0 kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 1.0 (0.2, 3.8) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 1.0 (0.1, 7.3) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-provi kontrollati (I-IX u CHARM) b'porzjonijiet ta' għaxra u l-istudji *extension open-label* li għadhom sejrjn bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u iehor sentejn (2), li jinkludu 4843 pazjent u aktar minn 13000 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u iehor 13.6 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma hija ta' bejn wieħed u iehor 9.0 kull 1000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u iehor 1.2 kull 1000 sena ta' pazjent.

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003, ir-rata rrappurtata ta' tumuri malinni minbarra limfomi u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika, hija ta' bejn wieħed u iehor 1.7 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rati rrappurtati ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u iehor 0.2 u 0.4 kull 1000 sena ta' pazjent, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

#### Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontriħ stress

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

#### Livelli għoljin ta' l-enzimi tal-fwied

*Provi kliniċi ta' l-artrite reumatika:* fi provi kliniċi kontrollati ta' l-artrite reumatika (Studji I-IV), zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu simili f'pazjenti li jirċievu adalimumab jew il-plaċebo. F'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika li għada fil-bidu (il-marda ilha inqas minn 3 snin) (Studju V), zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu aktar komuni fis-sezzjoni meta s-sustanzi ġew kkombinati

(Trudexa/methotrexate) meta mqabbel ma' meta methotrexate inghata bhala kura wahdu jew Trudexa inghata bhala kura wahdu.

*Provi klinici ta' l-artrite psorjatika:* iz-zieda fil-livelli ta' l-ALT kienet aktar komuni f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika (Studji VI-VII), meta mqabbel ma' pazjenti fl-istudji klinici ta' l-artrite reumatika.

Fl-istudji kollha (I-VII), pazjenti li kellhom zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomati u f'hafna mill-każi ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruhha waqt li tkomplet il-kura.

*Il-provi klinici tal-marda Crohn (Crohn's disease):* fi provi klinici kontrollati, iz-zidiet fil-livelli ta' l-ALT kienu simili f'pazjenti li kienu qeghdin jirċievu adalimumab jew il-placebo.

#### Reazzjonijiet Avversi Addizzjonali minn Sorveljenza li saret wara li l-Prodott tqiegħed fis-Suq jew mill-Provi Klinici Fażi IV

L-effetti avversi addizzjonali mnizzla f'Tabella 2 ġew irrappurtati minn sorveljenza li saret wara li l-prodott tqiegħed fis-suq jew mill-provi klinici Fażi IV:

**Tabella 2**  
**Effetti mhux Mixtieqa f'Sorveljenza li saret wara li l-Prodott tqiegħed fis-Suq u mill-Provi Klinici Fażi IV**

| <b>Klassi tas-Sistema ta' l-Organi</b>             | <b>Reazzjoni Avversa</b>                                                   |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   | reattivazzjoni ta' epatite B                                               |
| Disturbi fis-sistema nervuża                       | mard li jaffetwaw il- <i>myelin</i> tan-nervituri (eż nevrite fl-ghajnejn) |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali       | mard tal-pulmun ta' l-interstizju, inkluża fibrozi tal-pulmun              |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | vaskulite tal-ġilda                                                        |
| Disturbi fis-sistema immuni                        | anafilassi                                                                 |

#### **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda tossiċità li tillimita d-doża ma ġiet osservata matul il-provi klinici. L-aktar livell ta' dożagġ għoli li ġie evalwat kien ta' numru ta' doži ta' 10 mg/kg mġhotijin ġol-vini.

### **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

#### **5.1 Tagħrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti immuno-soppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA17

#### Mod ta' kif jahdem

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

Adalimumab jimmodula ukoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jehlu li huma risponsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma' xi IC<sub>50</sub> minn 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

### Effetti farmakodinamiċi

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

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*).

### Provi kliniċi

#### Artrite Rewmatika

Trudexa ġie evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi kliniċi kollha ta' l-artrite rewmatika. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 60 xahar. L-effikaċja u s-sigurtà ta' Trudexa għall-kura ta' l-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji *randomized*, u *double-blind* u kontrollati hafna.

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

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

Studju III evalwa 619 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 –il sena, li kellhom effikaċja insuffiċjenti meta ngħataw dożi ta' minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgha u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti meta ngħataw 12.5 sa 25 mg fil-ġimgha. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Ta' l-ewwel grupp irċevew injezzjonijiet tal-placebo kull ġimgha għal 52 ġimgha. Tat-tieni grupp irċevew 20 mg ta' Trudexa kull ġimgha għal 52 ġimgha. Tat-tielet grupp irċevew 40 mg ta' Trudexa ġimgha iva u ġimgha le u injezzjonijiet tal-placebo ġimgha iva u ġimgha le. Wara dan, il-pazjenti hađu sehem fil-fażi ta' estenzjoni ta' l-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le sa 60 xahar.

Studju IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena. Il-pazjenti kienu jew ma jafux li qeghdin jiehdu mediċina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew thallew ikompli jiehdu t-terapija anti-rewmatoġika li kienu diġà qeghdin jiehdu, u dan sakemm il-kura kienet stabbli għall-perjodu minimu ta' 28 ġurnata. Dawn it-terapiji jinkludu methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti ġew maqsuma bl-adoċ biex jiehdu jew 40 mg Trudexa jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

Studju V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom ħadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le/ terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg Trudexa mgħoti waħdu ġimgha iva u ġimgha le u methotrexate mgħoti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanza tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite reumatika għal 104 ġimghat.

L-iskop primarju fi Studji I, II u III u l-iskop sekondarju fi Studju IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f' ġimgha 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f' ġimgha 52. F' ġimgha 52, Studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-rizultati ta' l-X-rays). Studju III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' ħajja.

### Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b'Trudexa li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fil-provi I, II u III. Ir-rizultati tal-prova fejn nġatad doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le huma mqassra f'Tabella 3.

**Tabella 3: Risponsi għall-ACR fi Provi kontrollati bil-Plaċebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

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

<sup>a</sup> Studju I fir-24 ġimgha, Studju II fis-26 ġimgha, u Studju III fir-24 u t-52 ġimgha

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa mgħotija ġimgha iva u ġimgha le

<sup>c</sup> MTX = methotrexate

<sup>\*\*</sup>p < 0.01, Trudexa kontra l-plaċebo

Fl-Istudji minn I-IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' ġogi bl-uġiħ u minfuħa, l-istima ta' l-attività tal-mard u ta' l-uġiħ magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti ta' l-indiċi ta' diżabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u fis-26 ġimgha meta pparagunati mal-plaċebo. Fi Studju III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgha shaħ. Barra minn hekk, ir-rati ta' rispons għall-ACR kienu mantenuti fil-maġġoranza tal-pazjenti, li baqgħu jiġu osservati fl-*open-label extension phase* sa ġimgha 104. Kien hemm 114 -il pazjent minn 207 pazjenti li komplew jirċievu 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le għal 60 xahar. Fost dawn, 86, 72 u 41 pazjent kellhom rispons għall-ACR 20/50/70, rispettivament f'xahar 60.

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

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

Fi Studju V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika li għada fil-bidu tagħha u li qatt ma nġataw methotrexate, it-terapija kombinata b'Trudexa u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikatament akbar f'ġimgha 52, milli meta ingħata methotrexate bħala kura waħdu u Trudexa bħala kura waħdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'ġimgha 104 (ara Tabella 4).

**Tabella 4: Risponsi għall-ACR fi Studju V  
(persentaġġ ta' pazjenti)**

| Rispons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | MTX<br>n=257 | Trudexa<br>n=274 | Trudexa/MT<br>X<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                |
| a. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate waħdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> .<br>b. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa waħdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> .<br>c. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa waħdu u methotrexate waħdu bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> . |              |                  |                          |                      |                      |                      |

F'ġimgha 52, 42.9% tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate laħqu titjib kliniku (DAS28 < 2.6) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċewew kura b'methotrexate waħdu bħala kura u 23.4% li rċewew Trudexa waħdu bħala kura. It-terapija kombinata b'Trudexa/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ( $p < 0.001$ ) u Trudexa mogħtija waħedhom bħala kura ( $p < 0.001$ ) fit-tliet ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanostikati b'artrite rewmatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaž-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili ( $p=0.447$ ).

#### Rispons radjografiku

Fi Studju III, fejn pazjenti kkurati b'Trudexa kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' 11 -il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-punteġġ totali *Sharp* u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12 -il xahar, pazjenti li nġataw Trudexa/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu methotrexate waħdu (ara Tabella 5). Informazzjoni mill-istudju *open-label* fil-fażi ta' estenzjoni, tindika li, f'sett ta' pazjenti parti minn sett akbar, it-tnaqqis fir-rata ta' progress ta' ħsara strutturali huwa mantenut għal 60 xahar. 113/207 mill-pazjenti li oriġinarjament kienu kkurati b'40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le ġew evalwati radjografikament wara 5 snin. Minn dawn, 66 pazjent ma urew l-ebda progress ta' ħsara strutturali definita mill-bidla fit-TSS li kienet ta' zero jew inqas.

**Table 5: Tibdil Medju Radjografiku fuq perjodu ta' 12 -il xahar fi Studju III**

|  | Plaċebo/<br>MTX <sup>a</sup> | TRUDEXA/MT<br>X<br>40 mg ġimgha | Plaċebo/MTX-<br>TRUDEXA/MTX<br>(95% Intervall ta') | Valur-P |
|--|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|---------|
|--|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|---------|

|                             |     | <b>iva u ġimgha le</b> | <b>Konfidenza<sup>b</sup></b> |                      |
|-----------------------------|-----|------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Punteġġ totali <i>Sharp</i> | 2.7 | 0.1                    | 2.6 (1.4, 3.8)                | < 0.001 <sup>c</sup> |
| Punteġġ ta' l-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' konfidenza għad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u Trudexa.

<sup>c</sup> ibbażat fuq analizi tar-rank.

<sup>d</sup> tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

Fi Studju V, il-ħsara strutturali fil-ġogi ġiet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-punteġġ totali *Sharp* (ara Tabella 6).

**Tabella 6: Tibdil Medju Radjografiku f'Ġimgha 52 fi Studju V**

|                             | <b>MTX<br/>n=257<br/>(95%<br/>Intervall ta'<br/>Konfidenza)</b> | <b>Trudexa<br/>n=274<br/>(95%<br/>Intervall ta'<br/>Konfidenza)</b> | <b>Trudexa/MT<br/>X<br/>n=268<br/>(95%<br/>Intervall ta'<br/>Konfidenza)</b> | <b>Valur-<br/>p<sup>a</sup></b> | <b>Valur-p<sup>b</sup></b> | <b>Valur-p<sup>c</sup></b> |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Punteġġ totali <i>Sharp</i> | 5.7 (4.2-7.3)                                                   | 3.0 (1.7-4.3)                                                       | 1.3 (0.5-2.1)                                                                | < 0.001                         | 0.0020                     | < 0.001                    |
| Punteġġ ta' l-erożjoni      | 3.7 (2.7-4.7)                                                   | 1.7 (1.0-2.4)                                                       | 0.8 (0.4-1.2)                                                                | < 0.001                         | 0.0082                     | < 0.001                    |
| Punteġġ JSN <sup>d</sup>    | 2.0 (1.2-2.8)                                                   | 1.3 (0.5-2.1)                                                       | 0.5 (0-1.0)                                                                  | < 0.001                         | 0.0037                     | 0.151                      |

a. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b' methotrexate waħdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

b. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b' Trudexa waħdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

Wara kura ta' 52 ġimgha u ta' 104 ġimghat, il-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-punteġġ totali *Sharp*  $\leq 0.5$ ) kien sinifikament oghla bit-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' kura b' methotrexate waħdu (37.4% u 33.5% rispettivament,  $p < 0.001$ ) u kura b' Trudexa waħdu (50.7%,  $p < 0.002$  u 44.5%,  $p < 0.001$  rispettivament).

#### Kwalità ta' ħajja u funzjoni fizika

Il-kwalità ta' ħajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fizika, li f' ġimgha 52 fi Studju III kienet skop primarju speċifikat minn qabel, ġiet stimata permezz ta' l-indiċi ta' diżabilità tal-kwestjunarju li jassessja s-saħħa (HAQ) fl-erba' provi originali adegwati u kontrollati hafna li saru. Id-dożi/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' Trudexa fl-erba' studji, urew titjib, mil-linja bażi sa Xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità ta' l-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Stju II ġara l-isetss f' ġimgha 52. Riżultati tal-istħarriġ tas-saħħa fil-forma il-qasira (SF 36) għad-dożi/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' Trudexa fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiziku (PCS), kif ukoll punti li huma statistikament sinifikanti fid-dominju ta' l-uġiġh u l-vitalità għad-doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għejja, kif inhi mkejla mill-istima funzjonali tat-terapija tal-mard kroniku (FACIT) kien osservat fit-tliet studji li fihom saret l-istima (Studji I, III u IV).

Fi Studju III, titjib fil-funzjoni fizika ġie mantenut matul ġimgha 260 (60 xahar) tal-kura *open-label*. It-titjib fil-kwalità ta' ħajja ġie mkejjel sa ġimgha 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju V, it-titjib fl-indiċi ta' diżabilità HAQ u fil-komponent fiżiku ta' l-SF 36 wera titjib akbar ( $p < 0.001$ ) għat-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate versu l-kura b'methotrexate u l-kura b'Trudexa wahdu f'gimgha 52, liema titjib baqa' mantenut matul gimgha 104.

### Artrite Psorjatika

It-tehid ta' 40 mg Trudexa gimgha iva u gimgha le gie studjat f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika attiva minn moderata sa severa f'żewġ studji kontrollati bil-plaċebo, Studju VI u VII. Studju VI li dam 24 gimgha, tratta 313 pazjent adult li kellhom rispons mhux adegwat għall-kura b'medicina anti-infjammatorja mhux steroidi, u minn dawn, bejn wiehded u iehor 50% kienu qeghdin jiehdu methotrexate. Studju VII li dam 12 -il gimgha, tratta 100 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija DMARD.

Minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti studjati, m'hemmx biżżejjed evidenza fuq l-effikaċja ta' Trudexa f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika li tixbah lill-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), (ara Tabella 7).

**Tabella 7: Rispons għall-ACR fi Studji ta' l-Artrite Psorjatika kontrollati bil-Plaċebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

| Rispons   | Studju VI        |                 | Studju VII      |                |
|-----------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|           | Plaċebo<br>N=162 | Humira<br>N=151 | Plaċebo<br>N=49 | Humira<br>N=51 |
| ACR 20    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 14%              | 58%***          | 16%             | 39%*           |
| Gimgha 24 | 15%              | 57%***          | N/A             | N/A            |
| ACR 50    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 4%               | 36%***          | 2%              | 25%***         |
| Gimgha 24 | 6%               | 39%***          | N/A             | N/A            |
| ACR 70    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 1%               | 20%***          | 0%              | 14%*           |
| Gimgha 24 | 1%               | 23%***          | N/A             | N/A            |

\*\*\*  $p < 0.001$  għall-paraguni kollha bejn Humira u l plaċebo

\*  $p < 0.05$  f'għall-paraguni kollha bejn Humira u l plaċebo

N/A ma japplikax

Ir-risponsi għall-ACR fi Studju VI kienu simili kemm flimkien mal-kura b'methotrexate, kif ukoll mingħajrha.

Pazjenti kkurati b'Trudexa urew titjib fil-funzjoni fiżika kif stimat bl-HAQ u l-istudju tas-saħha fil-forma il-qasira (SF 36), mil-linja bażi sa gimgha 24.

### Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

It-tehid ta' 40 mg Trudexa gimgha iva u gimgha le kien stimat fi 393 pazjent f'żewġ studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo li hadu 24 gimgha u li saru b'ordni addoċ fuq pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) (il-punt medju tal-linja bażi ta' l-attività tal-mard [l-Indiċi ta' l-Attività tal-Mard Ankylosing Spondylitis (BASDAI)] kien 6.3 fil-gruppi kollha) li ma kellhomx rispons adegwata għat-terapija konvenzjonali. Disgha u sebghin (20.1%) pazjent ġew ikkurati flimkien ma' medicini anti-rewmatici li li jaffettwaw il-proċess tal-marda, u 37 (9.4%) pazjent flimkien ma' glukokortikoidi. Il-perijodu *blinded* gie segwit b'perijodu *open-label*, li matulu l-pazjenti rċewew 40 mg Trudexa taht il-gilda gimgha iva u gimgha le għal perijodu addizzjonali ta 28 gimgha. suġġetti ( $n = 215$ , 54.7%) li ma laħqux l-ASAS 20 f'gimghat 12, jew 16 jew 20 irċewew 40 mg adalimumab hrug kmieni *open-label* taht il-gilda gimgha iva u gimgha le, u kienu sussegwentament trattati bhala pazjenti li ma jirrispondux għal kura fl-analiżi ta' l-istatistika *double-blind*.

Fl-istudju ikbar (VIII) bi 315 pazjent, ir-riżultati urew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) f'pazjenti kkurati b'Trudexa, meta pparagunat mal-plaċebo. Rispons sinifikanti ġie osservat l-ewwel f'Ġimgħa 2 u nżamm tul 24 ġimgħa (Tabella 8).

**Tabella 8– Risponsi ta' l-Effikaċja fi Studju AS kontrollat bil-Plaċebo Effikaċja– Studju VIII Tnaqqis fis-Sinjali u s-Sintomi**

| Rispons                | Plaċebo<br>N=107 | Trudexa<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 f'p < 0.001, <0.01 għall-paraguni kollha bejn Trudexa u l-plaċebo f'Ġimgħa 2, 12 u 24

<sup>a</sup> Stima f' *Ankylosing Spondylitis*

<sup>b</sup> Indiċi ta' l-Attività tal-Mard *Bath Ankylosing Spondylitis*

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

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-istudju iżgħar *double-blind* kontrollat bil-plaċebo li sar b'ordni addoċċ (IX) ta' 82 pazjent adult li jbatu b'infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

### Il-Marda Crohn (Crohn's Disease)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Trudexa ġew stimati f' il fuq minn 1400 pazjent li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) attiva b' mod minn moderat sa sever (Indiċi ta' l-Attività tal-Marda *Crohn* (*Crohn's disease*) (CDAI)  $\geq 220$  u  $\leq 450$ ) fi studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo, li saru b'ordni addoċċ. 478 mill-pazjenti reġistrati (32%) ġew dikjarati bħala li jbatu minn marda severa (riżultat ta' CDAI > 300 u t-teħid fl-istess waqt ta' *corticosteroid* u/jew immunosoppressanti) li tikkorrespondu mal-popolazzjoni definita fl-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1). Dożi stabbli ta' *aminosalicylates*, *corticosteroids*, u/jew aġenti immunomodulatorji mittieħda fl-istess waqt, kienu permessi u 79% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il-medicini.

Il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bħala CDAI < 150) ġie evalwat f'żewġ studji, CLASSIC I u GAIN. Fi CLASSIC I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma bl-addoċċ f'wieħed minn erbgħa gruppi ta' nies li kienu qegħdin jiehdu l-kura; plaċebo f'ġimgħat 0 u 2, 160 mg Trudexa f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2, 80 mg f'ġimgħa 0 u 40 mg f'ġimgħa 2, u 40 mg f'ġimgħa 0 u 20 mg f'ġimgħa 2. F'GAIN, 325 pazjent li ma kinux baqgħu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg Trudexa f'ġimgħa 0 u 80 mg f'ġimgħa 2 jew plaċebo f'ġimgħat 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew esklużi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

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

Ir-rati ta' kemm kien hemm qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons fi CLASSIC I u GAIN huma preżentati f'Tabella 9.

**Tabella 9: Qlib għall-Aħjar fl-Istat Kliniku u Rispons  
(Persentaġġ ta' Pazjenti)**

|                             | CLASSIC I: Pazjenti li qatt ma<br>hadu infliximab |                               |                              | GAIN: Pazjenti li kienu diġà<br>hadu infliximab qabel |                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                             | Placebo<br>N=74                                   | Trudexa<br>80/40 mg<br>N = 75 | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=76 | Placebo<br>N=166                                      | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=159 |
| Gimgha 4                    |                                                   |                               |                              |                                                       |                               |
| Titjib kliniku              | 12%                                               | 24%                           | 36%*                         | 7%                                                    | 21%*                          |
| Rispons kliniku<br>(CR-100) | 24%                                               | 37%                           | 49%**                        | 25%                                                   | 38%**                         |

Il-valuri-p kollha huma paraguni maghmula għal kull par ta' proporzjonijiet għal Trudexa *kontra* l-placebo

\*  $p < 0.001$

\*\*  $p < 0.01$

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

F'CHARM, f'gimgha 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analizi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'gimgha 4, 48% kienu ġew esponuti għal kura oħra għal kontra TNF fil-passat. Iż-żamma tar-rati tat-titjib u tar-rispons huma preżentati f'Tabella 10. Ir-riżultati tat-titjib kliniku baqghu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponimenti għal antagonist ta' TNF li kien hemm fil-passat.

**Tabella 10: Iż-Zamma tat-Titjib Kliniku u tar-Rispons  
(Persentaġġ ta' Pazjenti)**

|                                                                               | Placebo      | 40 mg Trudexa<br>gimgha iva u<br>gimgha le | 40 mg Trudexa<br>kull gimgha |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Gimgha 26</b>                                                              | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                               | <b>N=157</b>                 |
| Titjib kliniku                                                                | 17%          | 40%*                                       | 47%*                         |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                      | 27%          | 52%*                                       | 52%*                         |
| Pazjenti li kellhom titjib minghajr<br>steroidi għal ≥90 ġurnata <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**                              | 15% (11/74)**                |
| <b>Gimgha 56</b>                                                              | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                               | <b>N=157</b>                 |
| Titjib kliniku                                                                | 12%          | 36%*                                       | 41%*                         |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                      | 17%          | 41%*                                       | 48%*                         |
| Pazjenti li kellhom titjib minghajr<br>steroidi għal ≥90 ġurnata <sup>a</sup> | 5% (3/66)    | 29% (17/58)*                               | 20% (15/74)**                |

\*  $p < 0.001$  għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal Trudexa *kontra* l-placebo

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

<sup>a</sup> Minn dawk li jirċievu l-corticosteroids fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'gimgha 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw Trudexa biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa gimgha 12 meta komparati ma 30% ta' pazjenti li jirċievu l-placebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi whud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa gimgha 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompli sa gimgha 12. Terapija li tkomplet wara gimgha 12 ma wasslitx għal numru ikbar b'mod sinifikanti ta' aktar risponsi (ara sezzjoni 4.2).

#### Kwalità ta' Hajja

Fi CLASSIC I u GAIN, f'gimgha 4, gie milhuq riżultat totali li wera titjib li hu statistikament sinifikanti fil-kwestjonarju għall-mard speċifiku dwar il-marda ta' l-infjammazzjoni tal-musrana (IBDQ), u dan f'pazjenti li ġew magħżula bl-addoċċ u ngħataw 80/40 mg u 160/80 mg Trudexa meta mqabbel mal-placebo, u dan deher f'gimghat 26 u 56 f'CHARM, kif ukoll fil-gruppi tal-kura b'adalimumab meta mqabbla mal-grupp tal-placebo.

#### Immunogeniċità

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

Pazjenti fi Studji I, II u III ġew ittestjati għal anti-korpi kontra adalimumab f'diversi hinijiet waqt il-perijodu ta' mis-6 sat-12 -il xahar. Fil-provi pivotali, anti-korpi kontra adalimumab kienu identifikati fi 58/1053 (5.5%) pazjent ikkurati b'adalimumab, imqabbla ma' 2/370 (0.5%) fuq il-placebo. F'pazjenti li ma ngħatawx methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 12.4%, imqabbla ma' 0.6% meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, anti-korpi ta' adalimumab ġew identifikati fi 38/376 suġġett (10%) ikkurati b'adalimumab. F'pazjenti li ma ngħatawx ukoll methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 13.5% (24/178 suġġett), meta pparagunat ma' 7% (14 minn 198 suġġett) meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwāhhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), ġew identifikati anti-korpi fi 17/204 suġġett (8.3%) ikkurati b'adalimumab.

F'pazjenti li ma nghatawx ukoll methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 16/185 (8.6%), meta pparagunat ma' 1/19 (5.3%) meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), anti-korpi ta' kontra adalimumab ġew identifikati f'7/269 suġġett (2.6%) ikkurati b'adalimumab.

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), id-doża kbira ta' 80 mg Trudexa f'ġimgha 0 segwita b'40 mg Trudexa f'ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 5.5 µg/ml matul il-perijodu tal-bidu. Doża kbira ta' 160 mg Trudexa f'ġimgha 0 segwita b'80 mg Trudexa f'ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 12 µg/ml matul il-perijodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) li rċevew doża ta' 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wiehed u iehor 7 µg/ml.

Analiżi tal-farmakokinetika tal-populazzjoni bi sħarriġ fuq 'il fuq minn 1300 pazjent bl-AR wera xaqlib lejn turija aktar għolja ta' tnehhija ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jiżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-età kellihom effett minimu fuq it-tnehhija ta' adalimumab. Gie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab hieles (mhux imwaħħal ma anti-korpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu. Trudexa ma ġiex studjat fuq tfal jew pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied jew indeboliment renali.

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-tossicità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinologi li b' 0, 30 u 100mk/kg (9-17 –il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' dannu kkaġunat b'adalimumab fuq il-feti. Ma sarux studji karcinogeniċi, u stima standard ta' fertilità u tossicità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korp li jirreagixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u l-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Mannitol  
Citric acid monohydrate  
Sodium citrate  
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate  
Disodium phosphate dihydrate  
Sodium chloride  
Polysorbate 80  
Sodium hydroxide  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jablux miegħu, dan il-prodott mediċinali m'għadux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

18-il xahar

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

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C). Żomm il-kunjett fil-pakett ta' barra. Tagħmlux fil-friza.

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

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss (hġieg tip I) għall-użu mill-pazjent:

Pakketti ta':

- Siringa wahda mimlija għal-lest (0.8 ml soluzzjoni sterili) b'kuxxinett wiehed bl-alkohol f' folja.
- 2 siringi mimlijin għal-lest (0.8 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wiehed bl-alkohol f' folja kull wiehed.
- 4 siringi mimlijin għal-lest (0.8 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wiehed bl-alkohol f' folja kull wiehed.
- 6 siringi mimlijin għal-lest (0.8 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wiehed bl-alkohol f' folja kull wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/002

EU/1/03/257/003

EU/1/03/257/004

EU/1/03/257/005

**9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

1 ta' Settembru 2003

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

{XX/SSSS}

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mgħottija

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Adalimumab huwa anti-korp uman monoklonali rikombinanti prodott b' mod artifiċjali minn klona waħda, espress fiċ-ċelluli ta' l-ovarji tal-ħamster ċiniż.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mgħottija.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Artrite rewmatika

Trudexa, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għal:-

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

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

Gie ppruvat li, meta jingħata flimkien ma' methotrexate, Trudexa jnaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-gogi kif imkejjel permezz ta' X-ray, u li jtejjeb il-funzjoni fizika.

#### Artrite Psorjatika

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

#### Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

Trudexa huwa indikat għal-kura ta' adulti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), li ma kellhomx rispons adegwat meta ngħataw kura konvenzjonali.

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

Trudexa huwa indikat għal-marda Crohn severa u attiva f' pazjenti li, minkejja terapija shiha u adekwata li jkunu ingħataw b' xi *corticosteroid* u/jew b' xi immunosoppressiv, xorta ma kellhomx

rispons; jew f'pazjenti li m'għandhomx tolleranza għal, jew li jkollhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji. Għall-kura tal-bidu, Trudexa għandu jingħata flimkien ma' *corticosteroids*. F'każ ta' intolleranza għall-*corticosteroids* jew f'każ fejn it-tkomplija tal-kura bil-*corticosteroids* m'hijiex adattata, Trudexa jista' jingħata wahdu (ara sezzjoni 4.2).

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

Il-kura b'Trudexa għandha tinbeda u tigi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanosi u fil-kura ta' l-artrite rewmatika, ta' l-artrite psorjatika, ta' l-infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) jew tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). Pazjenti kkurati b'Trudexa għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija speċjali.

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

Matul il-kura b'Trudexa, terapiji oħra (eż., *corticosteroids* u/jew agenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

##### Adulti

##### Artrite rewmatika

Id-doża ta' Trudexa rrakkomandata għal pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bhala doża wahda ġimgha iva u ġimgha le, permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda. Methotrexate għandu jitkompla waqt il-kura b'Trudexa.

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

Meta Trudexa jingħata bhala kura wahdu, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenefikaw minn zieda fl-intensità tad-doża għal 40 mg kull ġimgha.

##### Artrite Psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

Id-doża ta' Trudexa rrakkomandata għal pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bhala doża wahda ġimgha iva u ġimgha le, permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda.

Għall-indikazzjonijiet kollha t'hawn fuq, l-informazzjoni li għandna tindika, li s-soltu, ir-rispons kliniku jintlahaq fi żmien 12 -il ġimgha ta' kura. Wiehed għandu jirrikonsidra b'attenzjoni jekk għandhiex titkompla l-kura f'każ ta' pazjent li ma jkunx irrisponda f'dan il-perijodu ta' żmien.

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

Id-dożaġġ irrakkomandat biex tinbeda l-kura b'Trudexa fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) severa huwa ta' 80 mg f'ġimgha 0 segwiti b'40 mg f'ġimgha 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mgħaġġel, dożaġġ ta' 160 mg f'ġimgha 0 (id-doża tista' tingħata permezz ta' erba' injezzjonijiet f'gurnata wahda jew inkella bhala żewġ injezzjonijiet kull gurnata għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'ġimgha 2 jista' jingħata però, f'dan il-każ, wiehed għandu jżomm f'moħħu l-fatt li r-riskju ta' effetti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun oghla.

Wara l-kura tal-bidu, id-doża rrakkomandata hija ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda. Jew inkella, jekk pazjent ikun waqaf jieħu Trudexa u s-sinjali u s-sintomi tal-

marda jerggħu johorġu, Trudexa jista' jerga' jingħata. L-esperjenza dwar it-tehid ta' Trudexa għal darba ohra wara li jkunu għaddew aktar minn 8 ġimghat mill-ahħar doża, hija żgħira.

Waq t il-kura ta' manteniment, il-*corticosteroids* jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħux jingħataw, u dan skond il-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenifikaw minn zieda fl-intensità tad-doża għal 40 mg Trudexa kull ġimgha.

Xi pazjenti li ma jkollhomx rispons sa ġimgha 4 jistgħu jibbenifikaw minn terapija ta' manteniment li titkompla sa ġimgha 12. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perijodu ta' żmien, wiehed għandu jerga' jabsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

#### Pazjenti anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

#### Tfal u adoloxxenti

M'hemmx esperjenza dwar l-użu fit-tfal.

#### Indeboliment tal-funzjoni renali u/jew tal-fwied

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

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

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

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

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

#### Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż t-tuberkulosi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura b' Trudexa. Minhabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tiehu sa ħames xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b' Trudexa sakemm jiġu kontrollati l-infezzjonijiet.

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoniji ġdida waqt li jkunu qegħdin taħt il-kura b' Trudexa, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja ġdida, it-tehid ta' Trudexa għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjonijiet jiġu kontrollati. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkunu qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' Trudexa fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfegġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippredisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkomitanti ta' medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji, sepsis, tuberkulosi u infezzjonijiet opportunistiċi ohra, li jinkludu fatalitajiet, ġew rapportati b' Trudexa.

### Infezzjonijiet serji:

Fi provi kliniċi, irriżulta riskju akbar ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti li jirċievu Trudexa, u rapporti li saru wara li l-prodott tpoġġa fis-suq jikkonfermaw dan. Ta' importanza speċjali huma infezzjonijiet bħal pnemonja, infjammazzjoni fil-kliwi (*pyelonephritis*), artrite settika u setticemija.

### Tuberkulosi:

Kien hemm rapporti ta' tuberkulosi f'pazjenti li jirċievu Trudexa. Wieħed għandu jinnota li fil-maġġoranza ta' dawn ir-rapporti, it-tuberkulosi instabet barra mill-pulmun, jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa.

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

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

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkulosi rievqda, għandhom jinbdew profilassi xierqa għal kontra t-tuberkulosi skond rakkomandazzjonijiet lokali, qabel tinbeda l-kura b'Trudexa. F'din is-sitwazzjoni, il-bilanċ tal-benefiċju/riskju tat-terapija b'Trudexa għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni kbira.

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

### Infezzjonijiet opportunistiċi ohra:

Kien hemm rapporti ta' infezzjonijiet opportunistiċi serji u severi assoċjati mat-terapija b'Trudexa, per eżempju pnemonja *pneumocystis carinii*, *histoplasmosis* mifruxa, *listeriosis* u *aspergillosis*.

Jekk pazjent li jirċievi Trudexa juri sintomi/sinjali ta' infezzjoni jew deterjorament ġenerali fit-tul/atipiċi, għandhom jiġu kkunsidrati kundizzjonijiet opportunistiċi prevalenti.

### Riattivazzjoni ta' Epatite B

Sehhet riattivazzjoni ta' epatite B f'pazjenti li jgħorru dan il-virus b'mod kroniku u li jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż Trudexa. Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b'Trudexa, pazjenti li qegħdin f'riskju li jaqbadhom infezzjoni HBV għandhom jiġu eżaminati għal evidenza ta' infezzjoni HBV li seta' kellhom qabel. Persuni li jgħorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura b'Trudexa għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal hafna xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata fuq il-kura ta' pazjenti li jgħorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata r-riattivazzjoni ta' l-HBV. Trudexa għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata supportiva f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni ta' l-HBV.

### Effetti Newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inluż Trudexa, ġew assoċjati f'każi rari, ma' sintomi kliniċi ġodda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffetwaw il-*myelin* tan-nervituri. Min jagħti l-mediċina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Trudexa fuq pazjenti li diġà għandhom jew li qabduhom riċentement, disturbi li jaffetwaw il-*myelin* fis-sistema ċentrali nervuża.

### Reazzjonijiet allergiċi

Matul provi kliniċi, ma ġewx irrappurtati reazzjonijiet avversi serji bl-użu ta' Trudexa taħt il-ġilda. Reazzjonijiet allergiċi li m'humiex serji assoċjati ma' Trudexa, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, reazzjonijiet allergiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati f'każi rari ħafna wara li ttiehed Trudexa. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja oħra, it-teħid ta' Trudexa għandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

L-għatu tal-labra tas-siringa fih lastiku naturali (*latex*). Dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi severi f'pazjenti li huma sensitivi għal-*latex*.

### Immunosoppressjoni

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

### Tumuri malinni u disturbi li jaffetwaw it-tkattir tal-limfoċiti

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

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkomplet il-kura fuq pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni waqt li jkunu qegħdin jirċievu Trudexa. Għalhekk, wiehed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'Trudexa ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' agent iehor għal kontra t-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq, f'pazjenti kkurati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu ħafna. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuza kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' tumur malinn minhabba li jpejpu ħafna.

### Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'agenti li jimblukaw t-TNF. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrappurtati frekwentament b'Trudexa. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demem (eż deni persistenti, tbengil, hrug ta' demem, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Trudexa. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Trudexa f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom abnormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

### Tilqim

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

#### Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

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

#### Proċessi awtoimmuni

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

#### L-ġhoti flimkien ta' antagonisti ta' TNF u anakinra

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

#### Kirurgija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurgiċi f'pazjenti kkurati b'Trudexa hija limitata. Jekk tkun ippjanata proċedura kirurgika, il-*half life* twila ta' adalimumab għandha tigi kkunsidrata. Pazjent li jkollu bżonn operazzjoni waqt li jkun qiegħed jiehdu Trudexa, għandu jiġi monitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu l-azzjonijiet xierqa. L-esperjenza ta' sigurtà f'pazjenti li jiġu operati biex jinbidlulhom il-ġogi waqt li jkunu qeghdin jirċievu Trudexa hija limitata.

#### Imblukkar tal-musrana ż-żghira

Il-fatt li ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) jista' jindikar preżenza ta' kontrazzjoni fissa riżultat ta' fibrozi u jista' jkun li jkun hemm bżonn ta' kura kirurgika. Informazzjoni li għandna turi li Trudexa ma tikkagunax kontrazzjonijiet eżistenti biex imorru għall-agħar, u lanqas ma tikkawżahom.

### **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarġiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Trudexa ġie studjat kemm f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika u bl-artrite psorjatika li jiehdu Trudexa wahdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jiehdu methotrexate flimkien ma' Trudexa. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta Trudexa ingħata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat ma' l-użu ta' Trudexa wahdu bħala kura.

L-ġhoti ta' Trudexa mingħajr methotrexate rriżulta f'zieda fil-formazzjoni ta' anti-korpi, zieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

#### 4.6 Tqala u Treddigh

Għall-Trudexa m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala.

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

Minhabba li adalimumab jimpedixxi t-TNF $\alpha$ , it-tehid tiegħu waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali tat-tarbija tat-twelid. It-tehid ta' adalimumab waqt it-tqala m'huwiex rrakkomandat. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu jużawh sa mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament ta' Trudexa.

#### Użu waqt it-treddigh

M'huwiex magħruf jekk adalimumab jgħorġx mill-halib uman jew jekk jiġix assorbit b'mod sistemiku wara li jittiehed.

Madanakollu, minhabba li l-immunoglobulini umani jgħorġu mill-halib, in-nisa m'għandhomx iredgħu għal mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament ta' Trudexa.

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

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Provi Kliniċi

Trudexa gie studjat f'5293 pazjent fi provi kontrollati u *open-label* li damu sejin sa 60 xahar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite reumatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunu ilhom bil-marda, kif ukoll pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u l-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). L-informazzjoni f'Tabella 1 hija bbazata fuq l-Istudji kontrollati (I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM) (deskritti f'sezzjoni 5.1) li nvollew 3271 pazjent li kienu qegħdin jirċievu Trudexa u 1809 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-placebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbell ma' Trudexa, matul il-perijodu kontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-Istudji I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM ma baqgħux jiehdu l-kura minhabba effetti avversi kien ta' 5.7% għall-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Trudexa u 5.3% għal pazjenti kkurati b'mod kontrollat.

Effetti avversi għal Studji I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM, kemm kliniċi u tal-laboratorju, li mill-inqas huma relatati każwalment ma' adalimumab, huma mniżżla skond il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza (komuni hafna  $\geq 1/10$ ; komuni  $\geq 1/100 < 1/10$ ; mhux komuni  $\geq 1/1000$  sa  $\leq 1/100$ ) u rari  $< 1/1000$  f'Tabella 1 hawn taht. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

**Tabella 1**  
**Effetti mhux Mixtieqa fi Studji Kliniċi**

| Klassi tas-Sistema ta' l-Organu | Frekwenza | Reazzjoni Avversa |
|---------------------------------|-----------|-------------------|
|---------------------------------|-----------|-------------------|

|                                                      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u impestazzjonijiet                   | Komuni      | infezzjonijiet fin-naħa ta' isfel tas-sistema respiratorja (inklużi pnemonja, bronkite), infezzjonijiet virali (li jinkludu l-influenza, infezzjonijiet ta' l-erpete), <i>candidiasis</i> , infezzjonijiet tal-batterji (li jinkludu infezzjonijiet fis-sistema urinarka), infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja |
|                                                      | Mhux Komuni | sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu t-tuberkulosi, <i>histoplasmosis</i> ), aġġess, infezzjoni tal-ġogi, infezzjoni tal-ferita, infezzjoni tal-ġilda (inklużi infjammazzjoni tas-tessuti ċellulari u impetigini), infezzjonijiet tal-fungu superficjali (li jinkludu l-ġilda, id-difer u s-sieq)                     |
|                                                      | Rari        | faxxite bin-nekrosi, meningite virali, infjammazzjoni tad-divertikulu                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Neoplażmi beninni u malinni (inklużi ċesti u polipi) | Mhux Komuni | tumur tal-ġilda beninn                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Rari        | limfoma, tumuri fl-organi solidi (li jinkludu tumur fis-sider, tumur fl-ovarji, tumur testikulari), karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip <i>squamous</i>                                                                                                                                                                         |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika           | Komuni      | limfopenja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Mhux Komuni | newtrogenja (li tinkludi <i>agranulocytosis</i> ), lewkopenja, <i>thrombocytopaenia</i> , anemija, mard fil-limfa, lewkoċitosi                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | Rari        | panċitopenja, purpura idjopatika <i>thrombocytopaenia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema immuni                          | Mhux Komuni | <i>systemic lupus erythematosus</i> , aġġoedema, sensitività eċċessiva għall-medicina, allergija assoċjata ma' l-istaġuni                                                                                                                                                                                                           |
|                                                      | Rari        | marda tas-serum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi fis-sistema endokrinarka                    | Rari        | disturbi fit-tirojde (li jinkludi għanqra)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni             | Mhux Komuni | <i>hypokalaemia</i> , żieda fil-lipidi, disturbi fl-aptit (li jinkludu anoressija), livelli ta' ureja għoljin fid-demem                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Rari        | <i>hypercalcaemia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi psikjatriċi                                 | Mhux Komuni | disturbi fil-burdata, ansjetà (inklużi nervożità u aġġazzjoni)                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Disturbi fis-sistema nervuża                         | Komuni      | sturdament (li jinkludi vertigo), uġiġħ ta' ras, disturbi fis-sensazzjoni newroloġika (li jinkludu                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                |             |                                                                                                                              |
|------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | Mhux Komuni | parasteżija)                                                                                                                 |
|                                                | Rari        | sinkope, migranja, tregħid, disturbi fl-irqad                                                                                |
|                                                |             | sklerosi multipla                                                                                                            |
| Disturbi fl-ghajnejn                           | Komuni      | infezzjoni, irritazzjoni jew infjammazzjoni ta' l-ghajnejn                                                                   |
|                                                | Mhux Komuni | disturbi fil-vista, disturbi fis-sensazzjoni ta' l-ghajnejn                                                                  |
|                                                | Rari        | <i>panophthalmitis</i> , infjammazzjoni tal-habba ta' l-ghajnejn, glawkoma                                                   |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Mhux Komuni | żanżin fil-widnejn, skonfort fil-widnejn (li jinkludi uġiħ u nefħa)                                                          |
|                                                | Rari        | telf ta' smiegh                                                                                                              |
| Disturbi fil-qalb                              | Mhux Komuni | thabbit irregolari tal-qalb, takikardija, palpitazzjonijiet                                                                  |
|                                                | Rari        | attakk tal-qalb, insuffiċjenza ta' l-arterja koronarja, angina <i>pectoris</i> , effużjoni tal-perikardju                    |
| Disturbi vaskulari                             | Mhux Komuni | pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma                                                                             |
|                                                | Rari        | sadd fil-vini, stenosi ta' l-aorta, <i>thrombophlebitis</i> , aneurizma ta' l-aorta                                          |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni      | soghla, uġiħ rinofaringali                                                                                                   |
|                                                | Mhux Komuni | ażżma, qtuġ ta' nifs, tnaqqis jew telf ta' vuċi, kongestjoni fl-immieher                                                     |
|                                                | Rari        | nefħa fil-pulmun minn akkumulazzjoni ta' ilma, nefħa fil-faringi minn akkumulazzjoni ta' ilma, effużjoni tal-plewra, plewrit |
| Disturbi gastro-intestinali                    | Komuni      | dijarea, uġiħ addominali, stomatite u ulċeri fil-ħalq, nawseja                                                               |

|                                                                            |                 |                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | Mhux<br>Komuni  | emorragija fir-rektum, gastrite, rimettar, dispepsja, nefha addominali, stitikezza                                                                                          |
|                                                                            | Rari            | stenosi ta' l-intestini, kolite, enterite, esofagite                                                                                                                        |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                                           | Komuni          | żieda fl-enzimi tal-fwied                                                                                                                                                   |
|                                                                            | Rari            | nekrosi tal-fwied, epatite                                                                                                                                                  |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda                         | Komuni          | raxx, dermatite u ekzema, ħakk, taqa' x-xagħar                                                                                                                              |
|                                                                            | Mhux<br>Komuni  | urtikarja, psorajizi, tbengil minhabba ħruġ ta' demm minn vini zgħar u tbengil aktar malajr, purpura                                                                        |
|                                                                            | Rari            | eritema tat-tip <i>multiforme</i> , <i>panniculitis</i>                                                                                                                     |
| Disturbi muskolu-skelettrali, tal- <i>connective tissue</i> u ta' l-ghadam | Komuni          | uġiġħ muskoskelettrali                                                                                                                                                      |
|                                                                            | Rari            | rabdomijolizi                                                                                                                                                               |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka                                 | Mhux<br>Komuni  | ematurja, indeboliment renali, sintomi fil-bużżeġa ta' l-awrina u fl-uretra                                                                                                 |
|                                                                            | Rari            | <i>proteinuria</i> , uġiġħ renali                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider                              | Mhux<br>Komuni  | disturbi fiċ-ċiklu tal-mestrwazzjoni u fil-mod kif johroġ id-demm mill-utru                                                                                                 |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata                     | Komuni<br>Hafna | reazzjoni fil-post ta' l-injezzjoni (li tinkludi uġiġħ, nefha, ħmura jew ħakk)                                                                                              |
|                                                                            | Komuni          | deni, ghejja (li jinkludi astenja u telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard)                                                                                       |
|                                                                            | Mhux<br>Komuni  | uġiġħ fis-sider, edema, mard li jkun qisu influwenza                                                                                                                        |
| Investigazzjonijiet                                                        | Mhux<br>Komuni  | żieda fil-livell tal- <i>creatine phosphokinase</i> fid-demm, żieda fil-hin thromboplastin attiv parzjali, preżenza ta' anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrib stess |
| Korriment u avvelenament                                                   | Mhux<br>Komuni  | korriment aċċidentali, fejqa jieħu iżjed fit-tul                                                                                                                            |

#### Reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni

Fit-tnax -il studji kontrollati li saru, 16% tal-pazjenti kkurati b'Trudexa żviluppaw reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorragija, uġiġħ jew nefha), ipparagunati ma' 10% tal-

pazjenti li kienu qeghdin jirčievu l-placebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-tehid tal-prodott mediċinali.

### Infezzjonijiet

Fit-tmax -il studji kontrollati li saru, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' 1.49 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti li kienu kkurati b'Trudexa, u 1.42 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, bronkite u infezzjonijiet fis-sistema urinarja. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura b'Trudexa wara li għadditilhom l-infezzjoni.

L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati b'Trudexa, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll.

Fi studji kontrollati u *open-label* b'Trudexa, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li għaw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkulożi (inklużi tuberkulożi b'hafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkulożi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvađu (eż. *histoplasmosis* mifruxa, *pneumonja pneumocystis carinii*, *aspergillosis* u *listoriosi*). Hafna mil-każi ta' tuberkulożi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettu x-xegħla ta' mard riegħed.

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

Matul il-fażijiet kontrollati ta' għaxar provi ta' Trudexa li damu sejr in mill-inqas 12 -il ġimgħa (I-IX u CHARM) fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa, artrite psorjatika, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jittwaxxlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u l-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' 5.7 (3.3, 10.1) kull 1000 sena ta' pazjent fost 2887 pazjent ikkurat b'Trudexa, kontra rata ta' 4.1 (1.5, 10.9) kull 1000 sena ta' pazjent fost 1570 pazjenti kontrollati (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 5.7 xhur għal Trudexa u 5.5 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma kienet ta' 7.6 (4.7, 12.4) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 2.0 (0.5, 8.2) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-każi tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip squamous b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.4 (1.0, 5.7) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 0 kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 1.0 (0.2, 3.8) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 1.0 (0.1, 7.3) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-provi kontrollati (I-IX u CHARM) b'porzjonijiet ta' għaxra u l-istudji *extension open-label* li għadhom sejr in bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u iehor sentejn (2), li jinkludu 4843 pazjent u aktar minn 13000 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u iehor 13.6 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma hija ta' bejn wieħed u iehor 9.0 kull 1000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u iehor 1.2 kull 1000 sena ta' pazjent.

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003, ir-rata rrappurtata ta' tumuri malinni minbarra limfomi u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, hija ta' bejn wieħed u iehor 1.7 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rati rrappurtati ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u iehor 0.2 u 0.4 kull 1000 sena ta' pazjent, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

### Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontriħ stress

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

#### Livelli għoljin ta' l-enzimi tal-fwied

*Provi kliniċi ta' l-artrite reumatika:* fi provi kliniċi kontrollati ta' l-artrite reumatika (Studji I-IV), zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu simili f'pazjenti li jirċievu adalimumab jew il-placebo. F'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika li għada fil-bidu (il-marda ilha inqas minn 3 snin) (Studju V), zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu aktar komuni fis-sezzjoni meta s-sustanzi ġew kkombinati (Trudexa/methotrexate) meta mqabbel ma' meta methotrexate ingħata bħala kura wahdu jew Trudexa ingħata bħala kura wahdu.

*Provi kliniċi ta' l-artrite psorjatika:* iż-żieda fil-livelli ta' l-ALT kienet aktar komuni f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika (Studji VI-VII), meta mqabbel ma' pazjenti fl-istudji kliniċi ta' l-artrite reumatika.

Fl-istudji kollha (I-VII), pazjenti li kellhom zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomatiċi u f'hafna mill-każi ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruhha waqt li tkomplet il-kura.

*Il-provi kliniċi tal-marda Crohn (Crohn's disease):* fi provi kliniċi kontrollati, iż-żidiet fil-livelli ta' l-ALT kienu simili f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu adalimumab jew il-placebo.

#### Reazzjonijiet Avversi Addizzjonali minn Sorveljenza li saret wara li l-Prodott tqiegħed fis-Suq jew mill-Provi Kliniċi Fażi IV

L-effetti avversi addizzjonali mnizzla f'Tabella 2 ġew irrappurtati minn sorveljenza li saret wara li l-prodott tqiegħed fis-suq jew mill-provi kliniċi Fażi IV:

**Tabella 2**  
**Effetti mhux Mixtieqa f'Sorveljenza li saret wara li l-Prodott tqiegħed fis-Suq u mill-Provi Kliniċi Fażi IV**

| <b>Klassi tas-Sistema ta' l-Organi</b>             | <b>Reazzjoni Avversa</b>                                                   |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   | reattivazzjoni ta' epatite B                                               |
| Disturbi fis-sistema nervuża                       | mard li jaffetwaw il- <i>myelin</i> tan-nervituri (eż nevrite fl-ġhajnejn) |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali     | mard tal-pulmun ta' l-interstizju, inkluża fibrozi tal-pulmun              |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | vaskulite tal-ġilda                                                        |
| Disturbi fis-sistema immuni                        | anafilassi                                                                 |

#### **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda tossicità li tillimita d-doża ma giet osservata matul il-provi kliniċi. L-aktar livell ta' dożaġġ għoli li għie evalwat kien ta' numru ta' doži ta' 10 mg/kg mgħotijin għol-vini.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti immuno-soppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA17

#### Mod ta' kif jaħdem

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

Adalimumab jimmodula ukoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jehlu li huma risponsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma' xi  $IC_{50}$  minn  $1-2 \times 10^{-10}$  M).

#### Effetti farmakodinamiċi

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

Għie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*).

#### Provi kliniċi

##### Artrite Rewmatika

Trudexa għie evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi kliniċi kollha ta' l-artrite rewmatika. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 60 xahar. L-effikaċja u s-sigurtà ta' Trudexa għall-kura ta' l-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji *randomized*, u *double-blind* u kontrollati hafna.

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

Studju II evalwa 544 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$  –il sena u li ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas medicina wahda anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard. Doži ta' 20 u 40 mg ta' Trudexa ingħataw permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le, flimkien mal-placebo ġimgha iva u ġimgha le, jew kull ġimgha għal 26 ġimgha; il-placebo ingħata kull ġimgha għall-istess tul taż-żmien. Ma kienx permess it-tehid ta' mediċini anti-rewmatici oħra li taffetwa l-proċess tal-mard.

Studju III evalwa 619 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$  –il sena, li kellhom effikaċja insuffiċjenti meta ngħataw doži ta' minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgha u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti meta ngħataw 12.5 sa 25 mg fil-ġimgha. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Ta'

l-ewwel grupp ircevev injezzjonijiet tal-plaċebo kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tieni grupp ircevev 20 mg ta' Trudexa kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tielet grupp ircevev 40 mg ta' Trudexa ġimgħa iva u ġimgħa le u injezzjonijiet tal-plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le. Wara dan, il-pazjenti ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni ta' l-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg Trudexa ġimgħa iva u ġimgħa le sa 60 xahar.

Studju IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$  -il sena. Il-pazjenti kienew ma jafux li qegħdin jiehdu medicina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew thallew ikompli jiehdu t-terapija anti-rewmatoloġika li kienu diġà qegħdin jiehdu, u dan sakemm il-kura kienet stabbli għall-perjodu minimu ta' 28 ġurnata. Dawn it-terapiji jinkludu methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti ġew maqsuma bl-adoċ biex jiehdu jew 40 mg Trudexa jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom ħadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' 40 mg Trudexa ġimgħa iva u ġimgħa le/ terapija kombinata b' methotrexate, 40 mg Trudexa mgħoti wahdu ġimgħa iva u ġimgħa le u methotrexate mgħoti wahdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimgħat.

L-iskop primarju fi Studji I, II u III u l-iskop sekondarju fi Studju IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f' ġimgħa 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f' ġimgħa 52. F' ġimgħa 52, Studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-riżultati ta' l-X-rays). Studju III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' ħajja.

#### Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b' Trudexa li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fil-provi I, II u III. Ir-riżultati tal-prova fejn ngħatat doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le huma mqassra f' Tabella 3.

**Tabella 3: Risponsi għall-ACR fi Provi kontrollati bil-Plaċebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

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

<sup>a</sup> Studju I fir-24 ġimgħa, Studju II fis-26 ġimgħa, u Studju III fir-24 u t-52 ġimgħa

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa mgħotija ġimgħa iva u ġimgħa le

<sup>c</sup> MTX = methotrexate

<sup>\*\*</sup>p < 0.01, Trudexa kontra l-plaċebo

Fl-Istudji minn I-IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' ġogi bl-uġigh u minfuha, l-istima ta' l-attività tal-mard u ta' l-uġigh magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti ta' l-inċi ta' dizabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u fis-26 ġimgħa meta pparagunati mal-plaċebo. Fi Studju III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgħa shaħ. Barra minn hekk, ir-rati ta' rispons għall-ACR kienu mantenuti fil-maġġoranza tal-pazjenti, li baqghu jigu osservati fl-*open-label extension phase* sa ġimgħa 104. Kien hemm 114 -il pazjent minn 207 pazjenti li komplew jirċievu 40 mg Trudexa ġimgħa iva u ġimgħa le għal 60 xahar. Fost dawn, 86, 72 u 41 pazjent kellhom rispons għall-ACR 20/50/70, rispettivament f'xahar 60.

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

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

Fi Studju V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika li għada fil-bidu tagħha u li qatt ma nġhataw methotrexate, it-terapija kombinata b'Trudexa u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikatament akbar f'ġimgħa 52, milli meta inġhata methotrexate bhala kura wahdu u Trudexa bhala kura wahdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'ġimgħa 104 (ara Tabella 4)

**Tabella 4: Risponsi għall-ACR fi Studju V  
(persentaġġ ta' pazjenti)**

| Rispons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | MTX<br>n=257 | Trudexa<br>n=274 | Trudexa/MT<br>X<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                |
| a. il-valur-p jigi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate wahdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> .<br>b. il-valur-p jigi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa wahdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> .<br>c. il-valur-p jigi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa wahdu u methotrexate wahdu bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i> . |              |                  |                          |                      |                      |                      |

F'ġimgħa 52, 42.9% tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate laħqu titjib kliniku ( $DAS28 < 2.6$ ) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċewew kura b'methotrexate wahdu bhala kura u 23.4% li rċewew Trudexa wahdu bhala kura. It-terapija kombinata b'Trudexa/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ( $p < 0.001$ ) u Trudexa mogħtija wahedhom bhala kura ( $p < 0.001$ ) fit-tliet ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanostikati b'artrite rewmatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaž-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili ( $p=0.447$ ).

#### Rispons radjografiku

Fi Studju III, fejn pazjenti kkurati b'Trudexa kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' 11 -il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet stimata radjografikament u giet espressa bhala bidla fil-punteġġ totali *Sharp* u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u tnaqqis fl-ispazju fil-

gogi. Fis-6 u fit-12 -il xahar, pazjenti li nghataw Trudexa/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirčievu methotrexate wahdu (ara Tabella 5). Informazzjoni mill-istudju *open-label* fil-fażi ta' estenzjoni, tindika li, f'sett ta' pazjenti parti minn sett akbar, it-tnaqis fir-rata ta' progress ta' hsara strutturali huwa mantenut għal 60 xahar. 113/207 mill-pazjenti li originarjament kienu kkurati b'40 mg Trudexa gimgħa iva u gimgħa le ġew evalwati radjografikament wara 5 snin. Minn dawn, 66 pazjent ma urew l-ebda progress ta' hsara strutturali definita mill-bidla fit-TSS li kienet ta' zero jew inqas.

**Table 5: Tibdil Medju Radjografiku fuq perjodu ta' 12 –il xahar fi Studju III**

|                             | Plaċebo/<br>MTX <sup>a</sup> | TRUDEXA/MT<br>X<br>40 mg gimgħa<br>iva u gimgħa le | Plaċebo/MTX-<br>TRUDEXA/MTX<br>(95% Intervall ta'<br>Konfidenza <sup>b</sup> ) | Valur-P              |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Puntegġ totali <i>Sharp</i> | 2.7                          | 0.1                                                | 2.6 (1.4, 3.8)                                                                 | < 0.001 <sup>c</sup> |
| Puntegġ ta' l-<br>erożjoni  | 1.6                          | 0.0                                                | 1.6 (0.9, 2.2)                                                                 | < 0.001              |
| Puntegġ 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' konfidenza għad-differenza bejn il-puntegġi ta' methotrexate u Trudexa.

<sup>c</sup>ibbażat fuq analizi tar-rank.

<sup>d</sup>tnaqis fl-ispazju fil-gogi (JSN)

Fi Studju V, il-hsara strutturali fil-gogi giet stimata radjografikament u giet espressa bħala bidla fil-puntegġ totali *Sharp* (ara Tabella 6).

**Tabella 6: Tibdil Medju Radjografiku f'Gimgħa 52 fi Studju V**

|                                | MTX<br>n=257<br>(95%<br>Intervall ta'<br>Konfidenza) | Trudexa<br>n=274<br>(95%<br>Intervall ta'<br>Konfidenza) | Trudexa/MT<br>X<br>n=268<br>(95%<br>Intervall ta'<br>Konfidenza) | Valur-<br>p <sup>a</sup> | Valur-p <sup>b</sup> | Valur-p <sup>c</sup> |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| Puntegġ<br>totali <i>Sharp</i> | 5.7 (4.2-7.3)                                        | 3.0 (1.7-4.3)                                            | 1.3 (0.5-2.1)                                                    | < 0.001                  | 0.0020               | < 0.001              |
| Puntegġ ta' l-<br>erożjoni     | 3.7 (2.7-4.7)                                        | 1.7 (1.0-2.4)                                            | 0.8 (0.4-1.2)                                                    | < 0.001                  | 0.0082               | < 0.001              |
| Puntegġ JSN <sup>d</sup>       | 2.0 (1.2-2.8)                                        | 1.3 (0.5-2.1)                                            | 0.5 (0-1.0)                                                      | < 0.001                  | 0.0037               | 0.151                |

a. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate wahdu u Trudexa u methotrexate mghotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

b. il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa wahdu u Trudexa u methotrexate mghotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

Wara kura ta' 52 gimgħa u ta' 104 gimgħat, il-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-puntegġ totali *Sharp* ≤ 0.5) kien sinifikament oghla bit-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' kura b' methotrexate wahdu (37.4% u 33.5% rispettivament, p<0.001) u kura b'Trudexa wahdu (50.7%, p < 0.002 u 44.5%, p < 0.001 rispettivament).

Kwalità ta' hajja u funzjoni fizika

Il-kwalità ta' hajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fizika, li f'gimgha 52 fi Studju III kienet skop primarju speċifikat minn qabel, giet stimata permezz ta' l-indiċi ta' dizabilità tal-kwestjunarju li jassessja s-saħħa (HAQ) fl-erba' provi oriġinali adegwati u kontrollati ħafna li saru. Id-dożi/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' Trudexa fl-erba' studji, urew titjib, mil-linja bażi sa Xahar 6, fl-indiċi ta' dizabilità ta' l-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Studju II għara l-isets f'gimgha 52. Riżultati tal-istħarriġ tas-saħħa fil-forma il-qasira (SF 36) għad-dożi/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' Trudexa fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiziku (PCS), kif ukoll punti li huma statistikament sinifikanti fid-dominju ta' l-uġiħ u l-vitalità għad-doża ta' 40 mg gimgha iva u gimgha le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għejja, kif inhi mkejla mill-istima funzjonali tat-terapija tal-mard kroniku (FACIT) kien osservat fit-tliet studji li fihom saret l-istima (Studji I, III u IV).

Fi Studju III, titjib fil-funzjoni fizika għe mantenut matul gimgha 260 (60 xahar) tal-kura *open-label*. It-titjib fil-kwalità ta' hajja għe mkejjel sa gimgha 156 (36 xahar) u dan it-titjib għe mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju V, it-titjib fl-indiċi ta' dizabilità HAQ u fil-komponent fiziku ta' l-SF 36 wera titjib akbar ( $p < 0.001$ ) għat-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate versu l-kura b'methotrexate u l-kura b'Trudexa wahdu f'gimgha 52, liema titjib baqa' mantenut matul gimgha 104.

### Artrite Psorjatika

It-tehid ta' 40 mg Trudexa gimgha iva u gimgha le għe studjat f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika attiva minn moderata sa severa f'żewġ studji kontrollati bil-plaċebo, Studji VI u VII. Studju VI li dam 24 gimgha, tratta 313 pazjent adult li kellhom rispons mhux adegwat għall-kura b'medicina anti-infjammatorja mhux sterojdi, u minn dawn, bejn wieħed u ieħor 50% kienu qeghdin jiehdu methotrexate. Studju VII li dam 12 -il gimgha, tratta 100 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija DMARD.

Minħabba n-numru żgħir ta' pazjenti studjati, m'hemmx biżżejjed evidenza fuq l-effikaċja ta' Trudexa f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika li tixbah lill-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnli flimkien (*ankylosing spondylitis*) (ara Tabella 7).

**Tabella 7: Rispons għall-ACR fi Studji ta' l-Artrite Psorjatika kontrollati bil-Plaċebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

| Rispons   | Studju VI        |                 | Studju VII      |                |
|-----------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|           | Plaċebo<br>N=162 | Humira<br>N=151 | Plaċebo<br>N=49 | Humira<br>N=51 |
| ACR 20    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 14%              | 58%***          | 16%             | 39%*           |
| Gimgha 24 | 15%              | 57%***          | N/A             | N/A            |
| ACR 50    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 4%               | 36%***          | 2%              | 25%***         |
| Gimgha 24 | 6%               | 39%***          | N/A             | N/A            |
| ACR 70    |                  |                 |                 |                |
| Gimgha 12 | 1%               | 20%***          | 0%              | 14%*           |
| Gimgha 24 | 1%               | 23%***          | N/A             | N/A            |

\*\*\*  $p < 0.001$  għall-paraguni kollha bejn Humira u l plaċebo

\*  $p < 0.05$  f'għall-paraguni kollha bejn Humira u l plaċebo

N/A ma japplikax

Ir-risponsi għall-ACR fi Studju VI kienu simili kemm flimkien mal-kura b'methotrexate, kif ukoll mingħajrha.

Pazjenti kkurati b'Trudexa urew titjib fil-funzjoni fizika kif stimat bl-HAQ u l-istudju tas-saħħa fil-forma il-qasira (SF 36), mil-linja bażi sa gimgha 24.

## Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

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

Fl-istudju ikbar (VIII) bi 315 pazjent, ir-riżultati urew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) f'pazjenti kkurati b'Trudexa, meta pparagunat mal-plaċebo. Rispons sinifikanti ġie osservat l-ewwel f'Ġimgha 2 u nżamm tul 24 ġimgha (Tabella 8).

**Tabella 8– Risponsi ta' l-Effikaċja fi Studju AS kontrollat bil-Plaċebo Effikaċja– Studju VIII Tnaqqis fis-Sinjali u s-Sintomi**

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

\*\*\*, \*\* Statistika sinifikanti f'p < 0.001, <0.01 għall-paraguni kollha bejn Trudexa u l-plaċebo f'Ġimgha 2, 12 u 24

<sup>a</sup> Stima f' *Ankylosing Spondylitis*

<sup>b</sup> Indiċi ta' l-Attività tal-Mard *Bath Ankylosing Spondylitis*

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

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-istudju iżgħar *double-blind* kontrollat bil-plaċebo li sar b'ordni addoċċ (IX) ta' 82 pazjent adult li jbatu b'infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

## Il-Marda Crohn (Crohn's Disease)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Trudexa ġew stimati f'7 il fuq minn 1400 pazjent li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi ta' l-Attività tal-Marda *Crohn* (*Crohn's*

disease) (CDAI)  $\geq 220$  u  $\leq 450$ ) fi studji *double-blind*, kontrollati bil-placebo, li saru b'ordni addoċċ. 478 mill-pazjenti registrati (32%) ġew dikjarati bħala li jbatu minn marda severa (riżultat ta' CDAI  $> 300$  u t-tehid fl-istess waqt ta' *corticosteroid* u/jew immunosoppressanti) li tikkorrespondu mal-popolazzjoni definite fl-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1). Dożi stabbli ta' *aminosalicylates*, *corticosteroids*, u/jew agenti immunomodulatorji mittieħda fl-istess waqt, kienu permessi u 79% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas wahda minn dawn il-mediċini.

Il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bħala CDAI  $< 150$ ) ġie evalwat f'żewġ studji, CLASSIC I u GAIN. Fi CLASSIC I, 299 pazjent li qatt ma hađu antagonist ta' TNF ġew imqassma bl-addoċċ f'wieħed minn erbgha gruppi ta' nies li kienu qegħdin jiehdu l-kura; placebo f'gimgha 0 u 2, 160 mg Trudexa f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2, 80 mg f'gimgha 0 u 40 mg f'gimgha 2, u 40 mg f'gimgha 0 u 20 mg f'gimgha 2. F'GAIN, 325 pazjent li ma kinux baqghu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg Trudexa f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2 jew placebo f'gimgha 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew esklużi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

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

Ir-rati ta' kemm kien hemm qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons fi CLASSIC I u GAIN huma preżentati f'Tabella 9.

**Tabella 9: Qlib għall-Aħjar fl-Istat Kliniku u Rispons (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

|                          | CLASSIC I: Pazjenti li qatt ma hađu infliximab |                               |                              | GAIN: Pazjenti li kienu diġà hađu infliximab qabel |                               |
|--------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|
|                          | Placebo<br>N=74                                | Trudexa<br>80/40 mg<br>N = 75 | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=76 | Placebo<br>N=166                                   | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=159 |
| Gimgha 4                 |                                                |                               |                              |                                                    |                               |
| Titjib kliniku           | 12%                                            | 24%                           | 36%*                         | 7%                                                 | 21%*                          |
| Rispons kliniku (CR-100) | 24%                                            | 37%                           | 49%**                        | 25%                                                | 38%**                         |

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

\*  $p < 0.001$

\*\*  $p < 0.01$

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

F'CHARM, f'gimgha 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analizi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'gimgha 4, 48% kienu ġew esponuti għal kura oħra għal kontra TNF fil-passat. Iż-żamma tar-rati tat-titjib u tar-rispons huma preżentati f'Tabella 10. Ir-riżultati tat-titjib kliniku baqghu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponimenti għal antagonist ta' TNF li kien hemm fil-passat.

**Tabella 10: Iż-Zamma tat-Titjib Kliniku u tar-Rispons  
(Persentaġġ ta' Pazjenti)**

|                                                                               | Placebo      | 40 mg Trudexa<br>gimgha iva u<br>gimgha le | 40 mg Trudexa<br>kull gimgha |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Gimgha 26</b>                                                              | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                               | <b>N=157</b>                 |
| Titjib kliniku                                                                | 17%          | 40%*                                       | 47%*                         |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                      | 27%          | 52%*                                       | 52%*                         |
| Pazjenti li kellhom titjib minghajr<br>steroidi għal ≥90 ġurnata <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**                              | 15% (11/74)**                |
| <b>Gimgha 56</b>                                                              | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                               | <b>N=157</b>                 |
| Titjib kliniku                                                                | 12%          | 36%*                                       | 41%*                         |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                      | 17%          | 41%*                                       | 48%*                         |
| Pazjenti li kellhom titjib minghajr<br>steroidi għal ≥90 ġurnata <sup>a</sup> | 5% (3/66)    | 29% (17/58)*                               | 20% (15/74)**                |

\*  $p < 0.001$  għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal Trudexa *kontra* l-placebo

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

<sup>a</sup> Minn dawk li jirċievu l-corticosteroids fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'gimgha 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw Trudexa biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa gimgha 12 meta komparati ma 30% ta' pazjenti li jirċievu l-placebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi whud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa gimgha 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompla sa gimgha 12. Terapija li tkomplet wara gimgha 12 ma wasslitx għal numru ikbar b'mod sinifikanti ta' aktar risponsi (ara sezzjoni 4.2).

#### Kwalità ta' Hajja

Fi CLASSIC I u GAIN, f'gimgha 4, gie milhuq riżultat totali li wera titjib li hu statistikament sinifikanti fil-kwestjonarju għall-mard speċifiku dwar il-marda ta' l-infjammazzjoni tal-musrana (IBDQ), u dan f'pazjenti li ġew magħżula bl-addoċċ u ngħataw 80/40 mg u 160/80 mg Trudexa meta mqabbel mal-placebo, u dan deher f'gimghat 26 u 56 f'CHARM, kif ukoll fil-gruppi tal-kura b'adalimumab meta mqabbla mal-grupp tal-placebo.

#### Immunogeniċità

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

Pazjenti fi Studji I, II u III ġew ittestjati għal anti-korpi kontra adalimumab f'diversi hinijiet waqt il-perijodu ta' mis-6 sat-12 -il xahar. Fil-provi pivotali, anti-korpi kontra adalimumab kienu identifikati fi 58/1053 (5.5%) pazjent ikkurati b'adalimumab, imqabbla ma' 2/370 (0.5%) fuq il-placebo. F'pazjenti li ma ngħatawx methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 12.4%, imqabbla ma' 0.6% meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, anti-korpi ta' adalimumab ġew identifikati fi 38/376 suġġett (10%) ikkurati b'adalimumab. F'pazjenti li ma ngħatawx ukoll methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 13.5% (24/178 suġġett), meta pparagunat ma' 7% (14 minn 198 suġġett) meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwāhhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), ġew identifikati anti-korpi fi 17/204 suġġett (8.3%) ikkurati b'adalimumab.

F'pazjenti li ma nghatawx ukoll methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 16/185 (8.6%), meta pparagunat ma' 1/19 (5.3%) meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), anti-korpi ta' kontra adalimumab ġew identifikati f'7/269 suġġett (2.6%) ikkurati b'adalimumab.

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), id-doża kbira ta' 80 mg Trudexa f'ġimgha 0 segwita b'40 mg Trudexa f'ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 5.5 µg/ml matul il-perijodu tal-bidu. Doża kbira ta' 160 mg Trudexa f'ġimgha 0 segwita b'80 mg Trudexa f'ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 12 µg/ml matul il-perijodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) li rċevew doża ta' 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wiehed u iehor 7 µg/ml.

Analiżi tal-farmakokinetika tal-populazzjoni bi sħarriġ fuq 'il fuq minn 1300 pazjent bl-AR wera xaqlib lejn turija aktar għolja ta' tnehhija ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jiżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-età kellhom effett minimu fuq it-tnehhija ta' adalimumab. Gie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab hieles (mhux imwaħħal ma anti-korpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu. Trudexa ma ġiex studjat fuq tfal jew pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied jew indeboliment renali.

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-tossicità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinomologi li b' 0, 30 u 100mk/kg (9-17 –il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' dannu kkaġunat b'adalimumab fuq il-feti. Ma sarux studji karcinogeniċi, u stima standard ta' fertilità u tossicità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korp li jirreagixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u l-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Mannitol  
Citric acid monohydrate  
Sodium citrate  
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate  
Disodium phosphate dihydrate  
Sodium chloride  
Polysorbate 80  
Sodium hydroxide  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jablux miegħu, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

18-il xahar

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

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C). Żomm il-kunjett fil-pakett ta' barra. Taghmlux fil-friza.

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

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mgħottija li tintuża darba biss (hġieg tip I) għall-użu fl-isptar u minn persuna kwalifikata.

Pakketti ta':

Siringa wahda mimlija għal-lest bil-labra mgħottija (0.8 ml soluzzjoni sterili) f' folja, u b'kuxxinett wiehed bl-alkohol.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/006

**9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

1 ta' Settembru 2003

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

{XX/SSSS}

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Adalimumab huwa anti-korp uman monoklonali rikombinanti prodott b'mod artifiċjali minn klona waħda, espress fiċ-ċelluli ta' l-ovarji tal-ħamster ċiniż.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Artrite rewmatika

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

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

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

Gie ppruvat li, meta jingħata flimkien ma' methotrexate, Trudexa jnaqqas ir-rata li biha tipprogressa l-ħsara fil-gogi kif imkejjel permezz ta' X-ray, u li jtejjeb il-funzjoni fizika.

#### Artrite Psorjatika

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

#### Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

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

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

Trudexa huwa indikat għall-marda Crohn severa u attiva f'pazjenti li, minkejja terapija shiha u adekwata li jkunu ingħataw b'xi corticosteroid u/jew b'xi immunosoppressiv, xorta ma kellhomx

rispons; jew f'pazjenti li m'għandhomx tolleranza għal, jew li jkollhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji. Għall-kura tal-bidu, Trudexa għandu jingħata flimkien ma' *corticosteroids*. F'każ ta' intolleranza għall-*corticosteroids* jew f'każ fejn it-tkomplija tal-kura bil-*corticosteroids* m'hijiex adattata, Trudexa jista' jingħata wahdu (ara sezzjoni 4.2).

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

Il-kura b'Trudexa għandha tinbeda u tigi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanosi u fil-kura ta' l-artrite rewmatika, ta' l-artrite psorjatika, ta' l-infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) jew tal-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). Pazjenti kkurati b'Trudexa għandhom jingħataw il-kartuna ta' twissija speċjali.

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

Matul il-kura b'Trudexa, terapiji oħra (eż., *corticosteroids* u/jew agenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

##### Adulti

##### Artrite rewmatika

Id-doża ta' Trudexa rrakkomandata għal pazjenti adulti li jbatu minn artrite rewmatika hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bhala doża wahda ġimgha iva u ġimgha le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Methotrexate għandu jitkompla waqt il-kura b'Trudexa.

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

Meta Trudexa jingħata bhala kura wahdu, xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenefikaw minn zieda fl-intensità tad-doża għal 40 mg kull ġimgha.

##### Artrite Psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

Id-doża ta' Trudexa rrakkomandata għal pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bhala doża wahda ġimgha iva u ġimgha le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Għall-indikazzjonijiet kollha t'hawn fuq, l-informazzjoni li għandna tindika, li s-soltu, ir-rispons kliniku jintlahaq fi żmien 12 -il ġimgha ta' kura. Wiehed għandu jirrikonsidra b'attenzjoni jekk għandhiex titkompla l-kura f'każ ta' pazjent li ma jkunx irrisponda f'dan il-perijodu ta' żmien.

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

Id-dożaġġ irrakkomandat biex tinbeda l-kura b'Trudexa fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) severa huwa ta' 80 mg f'ġimgha 0 segwiti b'40 mg f'ġimgha 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mgħaġġel, dożaġġ ta' 160 mg f'ġimgha 0 (id-doża tista' tingħata permezz ta' erba' injezzjonijiet f'gurnata wahda jew inkella bhala żewġ injezzjonijiet kull gurnata għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'ġimgha 2 jista' jingħata però, f'dan il-każ, wiehed għandu jżomm f'moħħu l-fatt li r-riskju ta' effetti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun oghla.

Wara l-kura tal-bidu, id-doża rrakkomandata hija ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Jew inkella, jekk pazjent ikun waqaf jieħu Trudexa u s-sinjali u s-sintomi tal-

marda jergġghu johorġu, Trudexa jista' jerga' jinghata. L-esperjenza dwar it-tehid ta' Trudexa għal darba ohra wara li jkun għaddew aktar minn 8 ġimgħat mill-ahħar doża, hija żgħira.

Waq t il-kura ta' manteniment, il-*corticosteroids* jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħux jinghataw, u dan skond il-linji gwida tal-prattika klinika.

Xi pazjenti li jesperjenzaw tnaqqis fir-rispons tagħhom jistgħu jibbenifikaw minn zieda fl-intensità tad-doża għal 40 mg Trudexa kull ġimgħa.

Xi pazjenti li ma jkollhomx rispons sa ġimgħa 4 jistgħu jibbenifikaw minn terapija ta' manteniment li titkompla sa ġimgħa 12. F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons f'dan il-perijodu ta' żmien, wiehed għandu jerga' jabsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

#### Pazjenti anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

#### Tfal u adoloxxenti

M'hemmx esperjenza dwar l-użu fit-tfal.

#### Indeboliment tal-funzjoni renali u/jew tal-fwied

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

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

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

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

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

#### Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet, inkluż t-tuberkulosi, kemm qabel, waqt, kif ukoll wara l-kura b' Trudexa. Minhabba li l-eliminazzjoni ta' adalimumab tista' tiehu sa ħames xhur, l-osservazzjoni għandha titkompla ukoll matul dan il-perijodu.

F'pazjenti li jkollhom infezzjonijiet attivi, li jinkludu infezzjonijiet kroniċi jew lokalizzati, m'għandhiex tinbeda kura b' Trudexa sakemm jiġu kontrollati l-infezzjonijiet.

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni għida waqt li jkun qegħdin taħt il-kura b' Trudexa, għandhom jiġu monitorjati mill-qrib. F'każ li pazjent jiżviluppa infezzjoni serja għida, it-tehid ta' Trudexa għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjonijiet jiġu kontrollati. It-tobba għandhom joqogħdu attenti meta jkun qegħdin jikkunsidraw l-użu ta' Trudexa fuq pazjenti li għandhom storja ta' infezzjoni li tfegġ minn żmien għal żmien jew ta' kundizzjonijiet eżistenti li jistgħu jippreddisponu l-pazjenti għal infezzjonijiet, inkluż l-użu konkomitanti ta' medikazzjonijiet immunosoppressanti.

Infezzjonijiet serji, sepsis, tuberkulosi u infezzjonijiet opportunistiċi ohra, li jinkludu fatalitajiet, ġew rapportati b' Trudexa.

#### Infezzjonijiet serji:

Fi provi kliniċi, irriżulta riskju akbar ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti li jirċievu Trudexa, u rapporti li saru wara li l-prodott tpoġġa fis-suq jikkonfermaw dan. Ta' importanza speċjali huma infezzjonijiet bħal pnemonja, infjammazzjoni fil-kliwi (*pyelonephritis*), artrite settika u setticemija.

#### Tuberkulosi:

Kien hemm rapporti ta' tuberkulosi f'pazjenti li jirċievu Trudexa. Wieħed għandu jinnota li fil-maġġoranza ta' dawn ir-rapporti, it-tuberkulosi instabet barra mill-pulmun, jiġifieri l-infezzjoni kienet mifruxa.

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

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

Jekk ikun hemm dijanjosi ta' tuberkulosi rievqda, għandhom jinbdew profilassi xierqa għal kontra t-tuberkulosi skond rakkomandazzjonijiet lokali, qabel tinbeda l-kura b'Trudexa. F'din is-sitwazzjoni, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-terapija b'Trudexa għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni kbira.

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

#### Infezzjonijiet opportunistiċi ohra:

Kien hemm rapporti ta' infezzjonijiet opportunistiċi serji u severi assoċjati mat-terapija b'Trudexa, per eżempju pnemonja *pneumocystis carinii*, *histoplasmosis* mifruxa, *listeriosis* u *aspergillosis*.

Jekk pazjent li jirċievi Trudexa juri sintomi/sinjali ta' infezzjoni jew deterjorament ġenerali fit-tul/atipici, għandhom jiġu kkunsidrati kundizzjonijiet opportunistiċi prevalenti.

#### Riattivazzjoni ta' Epatite B

Sehhet riattivazzjoni ta' epatite B f'pazjenti li jgħorru dan il-virus b'mod kroniku u li jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż Trudexa. Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b'Trudexa, pazjenti li qegħdin f'riskju li jaqbadhom infezzjoni HBV għandhom jiġu eżaminati għal evidenza ta' infezzjoni HBV li seta' kellhom qabel. Persuni li jgħorru l-HBV u li jkollhom bżonn il-kura b'Trudexa għandhom jiġu monitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni HBV attiva matul it-terapija u għal hafna xhur wara li titwaqqaf it-terapija. M'hawnx informazzjoni adegwata fuq il-kura ta' pazjenti li jgħorru l-HBV permezz ta' terapija anti-virali flimkien ma' terapija b'antagonist ta' TNF biex tiġi evitata r-riattivazzjoni ta' l-HBV. Trudexa għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija anti-virali effettiva akkumpanjata b'kura adegwata supportiva f'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw riattivazzjoni ta' l-HBV.

#### Effetti Newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inkluż Trudexa, ġew assoċjati f'każi rari, ma' sintomi kliniċi ġodda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffettwaw il-*myelin* tan-nervituri. Min jagħti l-

medicina ghandu joqghod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Trudexa fuq pazjenti li digà ghandhom jew li qabduhom ricentement, disturbi li jaffetwaw il-*myelin* fis-sistema ċentrali nervuza.

### Reazzjonijiet allergiċi

Matul provi kliniċi, ma ġewx irrappurtati reazzjonijiet avversi serji bl-użu ta' Trudexa taht il-ġilda. Reazzjonijiet allergiċi li m'humiex serji assoċjati ma' Trudexa, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, reazzjonijiet allergiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati f'każi rari hafna wara li ttieħed Trudexa. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja ohra, it-teħid ta' Trudexa ghandu jitwaqqaf immedjatament, u għandha tinbeda terapija adattata.

L-ghatu tal-labra tas-siringa fih lastiku naturali (*latex*). Dan jista' jikkaguna reazzjonijiet allergiċi severi f'pazjenti li huma sensittivi għal-*latex*.

### Immunosoppressjoni

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

### Tumuri malinni u disturbi li jaffetwaw it-tkattir tal-limfoċiti

Fil-porzjonijiet kontrollati tal-provi kliniċi ta' antagonisti ta' TNF, ġew osservati aktar każi ta' tumuri malinni, inkluż limfoma, f'pazjenti li jirċievu xi anagonist ta' TNF, meta ipparagunati ma' pazjenti kontrollati. Madanakollu, l-okkorrenza kienet rari. Barra minn hekk, hemm sfond ta' riskju akbar ta' limfoma f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv hafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibilità ta' żvilupp ta' tumuri limfoma jew tumuri malinni ohra f'pazjenti kkurati b'xi antagonist ta' TNF.

Ma saru l-ebda studji li jinkludu pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkomplet il-kura fuq pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni waqt li jkunu qegħdin jirċievu Trudexa. Għalhekk, wieħed għandu joqghod aktar attent meta jikkunsidra l-kura b'Trudexa ta'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' aġent iehor għal kontra t-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD), minn moderat sa sever, ġew irrappurtati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-ghonq, f'pazjenti kkurati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu hafna. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-attenzjoni meta jintuża kwalukwe antagonist ta' TNF f'pazjenti li jbatu minn COPD, kif ukoll f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' tumor malinn minhabba li jpejpu hafna.

### Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'aġenti li jimblukaw t-TNF. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrappurtati frekwentament b'Trudexa. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demem (eż deni persistenti, tbenġil, hrug ta' demm, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Trudexa. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Trudexa f'pazjenti li ġew kkonfermati li għandhom abnormalitajiet ematoloġiċi sinifikanti.

### Tilqim

Fi studju li sar fuq 226 suġġetti adulti li jbatu minn artrite reumatika u li kienu kkurati b'adalimumab jew bil-placebo, ġew osservati risponsi simili ta' anti-korpi għat-tilqima b'vaċċin standard 23-valent ta'

newmokokku u t-tilqima tal-virus trivalenti ta' l-influwenza. M'hawn l-ebda informazzjoni dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' l-infezzjoni permezz ta' vaċċini ħajjin f'pazjenti li jirċievu Trudexa. Pazjenti li jkunu qegħdin fuq il-kura b'Trudexa jistgħu jirċievu tilqim f'daqqa, minbarra vaċċini ħajjin.

### Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

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

### Proċessi awtoimmuni

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

### L-ghoti flimkien ta' antagonisti ta' TNF u anakinra

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

### Kirurgija

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

### Imblukkar tal-musrana ż-żghira

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

## **4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

Trudexa gie studjat kemm f'pazjenti li jbatu bl-artrite reumatika u bl-artrite psorjatika li jiehdu Trudexa wahdu bhala kura, kif ukoll f'dawk li jiehdu methotrexate flimkien ma' Trudexa. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta Trudexa ingħata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat ma' l-użu ta' Trudexa wahdu bhala kura.

L-ghoti ta' Trudexa mingħajr methotrexate rriżulta f'zieda fil-formazzjoni ta' anti-korpi, zieda fit-tnehhija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

## **4.6 Tqala u Treddigh**

Għall-Trudexa m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala.

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

Minhabba li adalimumab jimpedixxi t-TNF $\alpha$ , it-tehid tiegħu waqt it-tqala jista' jaffetwa r-risponsi immuni normali tat-tarbija tat-twelid. It-tehid ta' adalimumab waqt it-tqala m'huwiex rrakkomandat. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi biex jevitaw it-tqala, u jibqgħu jużawha sa mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament ta' Trudexa.

#### Użu waqt it-treddigh

M'huwiex magħruf jekk adalimumab jgħorġx mill-halib uman jew jekk jiġix assorbit b'mod sistemiku wara li jittiehed.

Madanakollu, minhabba li l-immunoglobulini umani jgħorġu mill-halib, in-nisa m'għandhomx iredgħu għal mill-inqas hames xhur wara l-aħħar trattament ta' Trudexa.

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

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Provi Kliniċi

Trudexa ġie studjat f'5293 pazjent fi provi kontrollati u *open-label* li damu sejrjn sa 60 xahar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite reumatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunu ilhom bil-marda, kif ukoll pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwāhflu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u l-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). L-informazzjoni f'Tabella 1 hija bbażata fuq l-Istudji kontrollati (I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM) (deskritti f'sezzjoni 5.1) li nvollew 3271 pazjent li kienu qegħdin jirċievu Trudexa u 1809 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-placebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel ma' Trudexa, matul il-perijodu kontrollat.

Il-proporzjon ta' pazjenti li waqt il-porzjoni kontrollata *double-blind* fl-Istudji I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM ma baqgħux jiehdu l-kura minhabba effetti avversi kien ta' 5.7% għall-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Trudexa u 5.3% għal pazjenti kkurati b'mod kontrollat.

Effetti avversi għal Studji I-IX, CLASSIC I, GAIN u CHARM, kemm kliniċi u tal-laboratorju, li mill-inqas huma relatati każwalment ma' adalimumab, huma mniżżla skond il-klassi tas-sistema ta' l-organu u l-frekwenza (komuni hafna  $\geq 1/10$ ; komuni  $\geq 1/100 < 1/10$ ; mhux komuni  $\geq 1/1000$  sa  $\leq 1/100$ ) u rari  $< 1/1000$  f'Tabella 1 hawn taht. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

**Tabella 1**  
**Effetti mhux Mixtieqa fi Studji Kliniċi**

| Klassi tas-Sistema ta' l-Organu | Frekwenza | Reazzjoni Avversa |
|---------------------------------|-----------|-------------------|
|---------------------------------|-----------|-------------------|

|                                                      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezzjonijiet u impestazzjonijiet                   | Komuni      | infezzjonijiet fin-naħa ta' isfel tas-sistema respiratorja (inklużi pnemonja, bronkite), infezzjonijiet virali (li jinkludu l-influenza, infezzjonijiet ta' l-erpete), <i>candidiasis</i> , infezzjonijiet tal-batterji (li jinkludu infezzjonijiet fis-sistema urinarka), infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja |
|                                                      | Mhux Komuni | sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu t-tuberkulosi, <i>histoplasmosis</i> ), aġess, infezzjoni tal-ġogi, infezzjoni tal-ferita, infezzjoni tal-ġilda (inklużi infjammazzjoni tas-tessuti ċellulari u impetigini), infezzjonijiet tal-fungu superficjali (li jinkludu l-ġilda, id-difer u s-sieq)                      |
|                                                      | Rari        | faxxite bin-nekrosi, meningite virali, infjammazzjoni tad-divertikulu                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Neoplażmi beninni u malinni (inklużi ċesti u polipi) | Mhux Komuni | tumur tal-ġilda beninn                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Rari        | limfoma, tumuri fl-organi solidi (li jinkludu tumur fis-sider, tumur fl-ovarji, tumur testikulari), karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip <i>squamous</i>                                                                                                                                                                         |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika           | Komuni      | limfopenja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Mhux Komuni | newtrogenja (li tinkludi <i>agranulocytosis</i> ), lewkopenja, <i>thrombocytopaenia</i> , anemija, mard fil-limfa, lewkoċitosi                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | Rari        | panċitopenja, purpura idjopatika <i>thrombocytopaenia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Disturbi fis-sistema immuni                          | Mhux Komuni | <i>systemic lupus erythematosus</i> , aġjoedema, sensitività eċċessiva għall-medicina, allergija assoċjata ma' l-istaġuni                                                                                                                                                                                                           |
|                                                      | Rari        | marda tas-serum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi fis-sistema endokrinarka                    | Rari        | disturbi fit-tirojde (li jinkludi għanqra)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni             | Mhux Komuni | <i>hypokalaemia</i> , żieda fil-lipidi, disturbi fl-aptit (li jinkludu anoressija), livelli ta' ureja għoljin fid-demem                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Rari        | <i>hypercalcaemia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Disturbi psikjatriċi                                 | Mhux Komuni | disturbi fil-burdata, ansjetà (inklużi nervożità u aġitazzjoni)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Disturbi fis-sistema nervuża                         | Komuni      | sturdament (li jinkludi vertigo), uġiħ ta' ras, disturbi fis-sensazzjoni newroloġika (li jinkludu                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                |             |                                                                                                                              |
|------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | Mhux Komuni | parasteżija)                                                                                                                 |
|                                                | Rari        | sinkope, migranja, tregħid, disturbi fl-irqad                                                                                |
|                                                |             | sklerosi multipla                                                                                                            |
| Disturbi fl-ghajnejn                           | Komuni      | infezzjoni, irritazzjoni jew infjammazzjoni ta' l-ghajnejn                                                                   |
|                                                | Mhux Komuni | disturbi fil-vista, disturbi fis-sensazzjoni ta' l-ghajnejn                                                                  |
|                                                | Rari        | <i>panophthalmitis</i> , infjammazzjoni tal-habba ta' l-ghajnejn, glawkoma                                                   |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Mhux Komuni | żanżin fil-widnejn, skonfort fil-widnejn (li jinkludi uġiħ u nefħa)                                                          |
|                                                | Rari        | telf ta' smiegh                                                                                                              |
| Disturbi fil-qalb                              | Mhux Komuni | thabbit irregolari tal-qalb, takikardija, palpitazzjonijiet                                                                  |
|                                                | Rari        | attakk tal-qalb, insuffiċjenza ta' l-arterja koronarja, angina <i>pectoris</i> , effużjoni tal-perikardju                    |
| Disturbi vaskulari                             | Mhux Komuni | pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma                                                                             |
|                                                | Rari        | sadd fil-vini, stenosi ta' l-aorta, <i>thrombophlebitis</i> , aneurizma ta' l-aorta                                          |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Komuni      | soghla, uġiħ rinofaringali                                                                                                   |
|                                                | Mhux Komuni | ażżma, qtuġ ta' nifs, tnaqqis jew telf ta' vuċi, kongestjoni fl-immieher                                                     |
|                                                | Rari        | nefħa fil-pulmun minn akkumulazzjoni ta' ilma, nefħa fil-faringi minn akkumulazzjoni ta' ilma, effużjoni tal-plewra, plewrit |
| Disturbi gastro-intestinali                    | Komuni      | dijarea, uġiħ addominali, stomatite u ulċeri fil-ħalq, nawseja                                                               |

|                                                                            |             |                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | Mhux Komuni | emorragija fir-rektum, gastrite, rimettar, dispepsja, nefha addominali, stitikezza                                                                                         |
|                                                                            | Rari        | stenosi ta' l-intestini, kolite, enterite, esofagite                                                                                                                       |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                                           | Komuni      | żieda fl-enzimi tal-fwied                                                                                                                                                  |
|                                                                            | Rari        | nekrosi tal-fwied, epatite                                                                                                                                                 |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda                         | Komuni      | raxx, dermatite u ekzema, ħakk, taqa' x-xagħar                                                                                                                             |
|                                                                            | Mhux Komuni | urtikarja, psorajizi, tbengil minhabba ħruġ ta' demm minn vini zgħar u tbengil aktar malajr, purpura                                                                       |
|                                                                            | Rari        | eritema tat-tip <i>multiforme</i> , <i>panniculitis</i>                                                                                                                    |
| Disturbi muskolu-skelettrali, tal- <i>connective tissue</i> u ta' l-ghadam | Komuni      | uġiġħ muskoskelettrali                                                                                                                                                     |
|                                                                            | Rari        | rabdomijolizi                                                                                                                                                              |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka                                 | Mhux Komuni | ematurja, indeboliment renali, sintomi fil-bużżeġa ta' l-awrina u fl-uretra                                                                                                |
|                                                                            | Rari        | <i>proteinuria</i> , uġiġħ renali                                                                                                                                          |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider                              | Mhux Komuni | disturbi fiċ-ċiklu tal-mestrwazzjoni u fil-mod kif johroġ id-demm mill-utru                                                                                                |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata                     | Komuni      | reazzjoni fil-post ta' l-injezzjoni (li tinkludi uġiġħ, nefha, ħmura jew ħakk)                                                                                             |
|                                                                            | Hafna       |                                                                                                                                                                            |
|                                                                            | Komuni      | deni, ghejja (li jinkludi astenja u telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard)                                                                                      |
|                                                                            | Mhux Komuni | uġiġħ fis-sider, edema, mard li jkun qisu influwenza                                                                                                                       |
| Investigazzjonijiet                                                        | Mhux Komuni | żieda fil-livell tal- <i>creatine phosphokinase</i> fid-demm, żieda fil-hin thromboplastin attiv parzjali, preżenza ta' anti-korpi pproduċti mill-ġisem għal kontrib stess |
| Korriment u avvelenament                                                   | Mhux Komuni | korriment aċċidentali, fejqan jieħu iżjed fit-tul                                                                                                                          |

#### Reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni

Fit-tnax -il studji kontrollati li saru, 16% tal-pazjenti kkurati b'Trudexa żviluppaw reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema u/jew ħakk, emorragija, uġiġħ jew nefha), ipparagunati ma' 10% tal-

pazjenti li kienu qeghdin jirčievu l-placebo jew sustanza attiva użata bħala kontroll. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni ma kkaġunawx it-twaqqif tat-tehid tal-prodott mediċinali.

### Infezzjonijiet

Fit-tmax -il studji kontrollati li saru, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' 1.49 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti li kienu kkurati b'Trudexa, u 1.42 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll. L-infezzjonijiet kienu jikkonsistu primarjament f'infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, bronkite u infezzjonijiet fis-sistema urinarja. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew il-kura b'Trudexa wara li għadditilhom l-infezzjoni.

L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati b'Trudexa, u 0.03 kull sena ta' pazjent f'każ ta' pazjenti kkurati bil-placebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll.

Fi studji kontrollati u *open-label* b'Trudexa, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li għaw rament), li jinkludu rapporti ta' tuberkulozi (inklużi tuberkulozi b'hafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkulozi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvađu (eż. *histoplasmosis* mifruxa, *pneumonja pneumocystis carinii*, *aspergillosis* u *listeriosis*). Hafna mil-każi ta' tuberkulozi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta inbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettu x-xegħla ta' mard riegħed.

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

Matul il-fażijiet kontrollati ta' għaxar provi ta' Trudexa li damu sejr in mill-inqas 12 -il ġimgħa (I-IX u CHARM) fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa, artrite psorjatika, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u l-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' 5.7 (3.3, 10.1) kull 1000 sena ta' pazjent fost 2887 pazjent ikkurat b'Trudexa, kontra rata ta' 4.1 (1.5, 10.9) kull 1000 sena ta' pazjent fost 1570 pazjenti kontrollati (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 5.7 xhur għal Trudexa u 5.5 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma kienet ta' 7.6 (4.7, 12.4) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 2.0 (0.5, 8.2) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-każi tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip squamous b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.4 (1.0, 5.7) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 0 kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 1.0 (0.2, 3.8) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'Trudexa u 1.0 (0.1, 7.3) kull 1000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-provi kontrollati (I-IX u CHARM) b'porzjonijiet ta' għaxra u l-istudji *extension open-label* li għadhom sejr in bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u iehor sentejn (2), li jinkludu 4843 pazjent u aktar minn 13000 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, hija ta' bejn wieħed u iehor 13.6 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma hija ta' bejn wieħed u iehor 9.0 kull 1000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u iehor 1.2 kull 1000 sena ta' pazjent.

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003, ir-rata rrappurtata ta' tumuri malinni minbarra limfomi u kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, hija ta' bejn wieħed u iehor 1.7 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rati rrappurtati ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u iehor 0.2 u 0.4 kull 1000 sena ta' pazjent, rrispettivament (ara sezzjoni 4.4).

### Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontriħ stress

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

#### Livelli għoljin ta' l-enzimi tal-fwied

*Provi kliniċi ta' l-artrite reumatika:* fi provi kliniċi kontrollati ta' l-artrite reumatika (Studji I-IV), zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu simili f'pazjenti li jirċievu adalimumab jew il-placebo. F'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika li għada fil-bidu (il-marda ilha inqas minn 3 snin) (Studju V), zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu aktar komuni fis-sezzjoni meta s-sustanzi ġew kkombinati (Trudexa/methotrexate) meta mqabbel ma' meta methotrexate ingħata bħala kura wahdu jew Trudexa ingħata bħala kura wahdu.

*Provi kliniċi ta' l-artrite psorjatika:* iż-żieda fil-livelli ta' l-ALT kienet aktar komuni f'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika (Studji VI-VII), meta mqabbel ma' pazjenti fl-istudji kliniċi ta' l-artrite reumatika.

Fl-istudji kollha (I-VII), pazjenti li kellhom zieda fil-livelli ta' l-ALT kienu asintomatiċi u f'hafna mill-każi ż-żidiet ma kinux permanenti, u l-problema solviet ruhha waqt li tkomplet il-kura.

*Il-provi kliniċi tal-marda Crohn (Crohn's disease):* fi provi kliniċi kontrollati, iż-żidiet fil-livelli ta' l-ALT kienu simili f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu adalimumab jew il-placebo.

#### Reazzjonijiet Avversi Addizzjonali minn Sorveljenza li saret wara li l-Prodott tqiegħed fis-Suq jew mill-Provi Kliniċi Fażi IV

L-effetti avversi addizzjonali mnizzla f'Tabella 2 ġew irrappurtati minn sorveljenza li saret wara li l-prodott tqiegħed fis-suq jew mill-provi kliniċi Fażi IV:

**Tabella 2**  
**Effetti mhux Mixtieqa f'Sorveljenza li saret wara li l-Prodott tqiegħed fis-Suq u mill-Provi Kliniċi Fażi IV**

| <b>Klassi tas-Sistema ta' l-Organi</b>             | <b>Reazzjoni Avversa</b>                                                   |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara                   | reattivazzjoni ta' epatite B                                               |
| Disturbi fis-sistema nervuża                       | mard li jaffetwaw il- <i>myelin</i> tan-nervituri (eż nevrite fl-ġhajnejn) |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali     | mard tal-pulmun ta' l-interstizju, inkluża fibrozi tal-pulmun              |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | vaskulite tal-ġilda                                                        |
| Disturbi fis-sistema immuni                        | anafilassi                                                                 |

#### **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda tossicità li tillimita d-doża ma giet osservata matul il-provi kliniċi. L-aktar livell ta' dożaġġ gholi li għe evalwat kien ta' numru ta' doži ta' 10 mg/kg mgħotijin għol-vini.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti immuno-soppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA17

#### Mod ta' kif jaħdem

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

Adalimumab jimmodula ukoll ir-risponsi bijoloġiċi li jiġu kkawżati jew regolati mit-TNF, inkluż tibdil fil-livelli tal-molekuli li jehlu li huma risponsabbli għall-migrazzjoni tal-lewkoċite (ELAM-1, VCAM-1, u ICAM-1 ma' xi IC<sub>50</sub> minn 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).

#### Effetti farmakodinamiċi

Wara l-kura b'Trudexa, għe osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-faži akuta ta' l-infjammazzjoni (proteina C-reactive (CRP) u r-rata ta' tagħqid ta' l-eritroċit (ESR)) u cytokines fis-serum (IL-6), meta pparagunat ma' linja bażi f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika. Il-livelli fis-serum ta' metalloproteinases fil-matriċi (MMP-1 u MMP-3) li jipproduċu tibdil fit-tessuti li hu responsabbli għall-qerda tal-qarquċa, naqsu ukoll wara li ngħata Trudexa. Generalment, il-pazjenti kkurati b'Trudexa hassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Għe osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*).

#### Provi kliniċi

##### Artrite Rewmatika

Trudexa għe evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi kliniċi kollha ta' l-artrite reumatika. Xi pazjenti kienu kkurati għal għal perjodu twil sa 60 xahar. L-effikaċja u s-sigurtà ta' Trudexa għall-kura ta' l-artrite reumatika ġew studjati f'ħames studji *randomized*, u *double-blind* u kontrollati hafna.

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

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

Studju III evalwa 619 pazjent li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 –il sena, li kellhom effikaċja insuffiċjenti meta ngħataw doži ta' minn 12.5 sa 25 mg (10 mg jekk kienu intolleranti għal methotrexate) fil-ġimgha u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti meta ngħataw 12.5 sa 25 mg fil-ġimgha. Kien hemm tliet gruppi f'dan l-istudju. Ta'

l-ewwel grupp ircevev injezzjonijiet tal-plaċebo kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tieni grupp ircevev 20 mg ta' Trudexa kull ġimgħa għal 52 ġimgħa. Tat-tielet grupp ircevev 40 mg ta' Trudexa ġimgħa iva u ġimgħa le u injezzjonijiet tal-plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le. Wara dan, il-pazjenti ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni ta' l-istudju *open-label* fejn ingħataw 40 mg Trudexa ġimgħa iva u ġimgħa le sa 60 xahar.

Studju IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom  $\geq 18$  -il sena. Il-pazjenti kienew ma jafux li qegħdin jiehdu medicina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew thallew ikompli jiehdu t-terapija anti-rewmatoloġika li kienu diġà qegħdin jiehdu, u dan sakemm il-kura kienet stabbli għall-perjodu minimu ta' 28 ġurnata. Dawn it-terapiji jinkludu methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine u/jew sustanzi tad-deheb. Il-pazjenti ġew maqsuma bl-adoċ biex jiehdu jew 40 mg Trudexa jew plaċebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom ħadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' 40 mg Trudexa ġimgħa iva u ġimgħa le/ terapija kombinata b' methotrexate, 40 mg Trudexa mgħoti wahdu ġimgħa iva u ġimgħa le u methotrexate mgħoti wahdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 ġimgħat.

L-iskop primarju fi Studji I, II u III u l-iskop sekondarju fi Studju IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f' ġimgħa 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f' ġimgħa 52. F' ġimgħa 52, Studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-riżultati ta' l-X-rays). Studju III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' ħajja.

#### Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b' Trudexa li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fil-provi I, II u III. Ir-riżultati tal-prova fejn ngħatat doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le huma mqassra f' Tabella 3.

**Tabella 3: Risponsi għall-ACR fi Provi kontrollati bil-Plaċebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

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

<sup>a</sup> Studju I fir-24 ġimgħa, Studju II fis-26 ġimgħa, u Studju III fir-24 u t-52 ġimgħa

<sup>b</sup> 40 mg Trudexa mgħotija ġimgħa iva u ġimgħa le

<sup>c</sup> MTX = methotrexate

<sup>\*\*</sup>p < 0.01, Trudexa kontra l-plaċebo

Fl-Istudji minn I-IV, il-komponenti kollha tal-kriterji tar-rispons għall-ACR (numru ta' ġogi bl-uġigh u minfuha, l-istima ta' l-attività tal-mard u ta' l-uġigh magħmula mit-tabib u mill-pazjent, il-punti ta' l-inċi ta' dizabilità (HAQ) u valuri tas-CRP (mg/dl)) marru għall-aħjar fir-24 u fis-26 ġimgħa meta pparagunati mal-placebo. Fi Studju III, dan it-titjib baqa' fi 52 ġimgħa shaħ. Barra minn hekk, ir-rati ta' rispons għall-ACR kienu mantenuti fil-maġġoranza tal-pazjenti, li baqghu jigu osservati fl-*open-label extension phase* sa ġimgħa 104. Kien hemm 114 -il pazjent minn 207 pazjenti li komplew jirċievu 40 mg Trudexa ġimgħa iva u ġimgħa le għal 60 xahar. Fost dawn, 86, 72 u 41 pazjent kellhom rispons għall-ACR 20/50/70, rispettivament f'xahar 60.

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

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

Fi Studju V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika li għada fil-bidu tagħha u li qatt ma nġhataw methotrexate, it-terapija kombinata b'Trudexa u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikatament akbar f'ġimgħa 52, milli meta inġhata methotrexate bhala kura wahdu u Trudexa bhala kura wahdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'ġimgħa 104 (ara Tabella 4).

**Tabella 4: Risponsi għall-ACR fi Studju V  
(persentaġġ ta' pazjenti)**

| Rispons                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | MTX<br>n=257 | Trudexa<br>n=274 | Trudexa/MT<br>X<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                |
| <p>a. il-valur-p jigi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate wahdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i>.</p> <p>b. il-valur-p jigi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa wahdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i>.</p> <p>c. il-valur-p jigi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa wahdu u methotrexate wahdu bl-użu tat-test <i>U Mann-Whitney</i>.</p> |              |                  |                          |                      |                      |                      |

F'ġimgħa 52, 42.9% tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate laħqu titjib kliniku ( $\text{DAS28} < 2.6$ ) meta pparagunati ma' 20.6% tal-pazjenti li rċewew kura b'methotrexate wahdu bhala kura u 23.4% li rċewew Trudexa wahdu bhala kura. It-terapija kombinata b'Trudexa/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ( $p < 0.001$ ) u Trudexa mogħtija wahedhom bhala kura ( $p < 0.001$ ) fit-tilhiq ta' stat baxx ta' mard f'pazjenti li kienu ġew riċentament iddijanostikati b'artrite rewmatika minn moderata sa severa. Ir-rispons għaž-żewġ sezzjonijiet ta' kura mhux ikkombinata kien simili ( $p=0.447$ ).

#### Rispons radjografiku

Fi Studju III, fejn pazjenti kkurati b'Trudexa kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' 11 -il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet stimata radjografikament u għet espressa bhala bidla fil-

puntegġ totali *Sharp* u l-komponenti tiegħu, il-puntegġ relatat ma' erożjoni u tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12 -il xahar, pazjenti li ngħataw Trudexa/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu methotrexate wahdu (ara Tabella 5). Informazzjoni mill-istudju *open-label* fil-fażi ta' estenzjoni, tindika li, f'sett ta' pazjenti parti minn sett akbar, it-tnaqqis fir-rata ta' progress ta' hsara strutturali huwa mantenut għal 60 xahar. 113/207 mill-pazjenti li originarjament kienu kkurati b'40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le ġew evalwati radjografikament wara 5 snin. Minn dawn, 66 pazjent ma urew l-ebda progress ta' hsara strutturali definita mill-bidla fit-TSS li kienet ta' zero jew inqas.

**Table 5: Tibdil Medju Radjografiku fuq perjodu ta' 12 –il xahar fi Studju III**

|                             | Plaċebo/<br>MTX <sup>a</sup> | TRUDEXA/MT<br>X<br>40 mg ġimgha<br>iva u ġimgha le | Plaċebo/MTX-<br>TRUDEXA/MTX<br>(95% Intervall ta'<br>Konfidenza <sup>b</sup> ) | Valur-P              |
|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Puntegġ totali <i>Sharp</i> | 2.7                          | 0.1                                                | 2.6 (1.4, 3.8)                                                                 | < 0.001 <sup>c</sup> |
| Puntegġ ta' l-<br>erożjoni  | 1.6                          | 0.0                                                | 1.6 (0.9, 2.2)                                                                 | < 0.001              |
| Puntegġ 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' konfidenza għad-differenza bejn il-puntegġi ta' methotrexate u Trudexa.

<sup>c</sup>ibbażat fuq analizi tar-rank.

<sup>d</sup>tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

Fi Studju V, il-hsara strutturali fil-ġogi ġiet stimata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-puntegġ totali *Sharp* (ara Tabella 6).

**Tabella 6: Tibdil Medju Radjografiku f'Ġimgha 52 fi Studju V**

|                             | MTX<br>n=257<br>(95%<br>Intervall ta'<br>Konfidenza) | Trudexa<br>n=274<br>(95%<br>Intervall ta'<br>Konfidenza) | Trudexa/MT<br>X<br>n=268<br>(95%<br>Intervall ta'<br>Konfidenza) | Valur-<br>p <sup>a</sup> | Valur-p <sup>b</sup> | Valur-p <sup>c</sup> |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| Puntegġ totali <i>Sharp</i> | 5.7 (4.2-7.3)                                        | 3.0 (1.7-4.3)                                            | 1.3 (0.5-2.1)                                                    | < 0.001                  | 0.0020               | < 0.001              |
| Puntegġ ta' l-<br>erożjoni  | 3.7 (2.7-4.7)                                        | 1.7 (1.0-2.4)                                            | 0.8 (0.4-1.2)                                                    | < 0.001                  | 0.0082               | < 0.001              |
| Puntegġ JSN <sup>d</sup>    | 2.0 (1.2-2.8)                                        | 1.3 (0.5-2.1)                                            | 0.5 (0-1.0)                                                      | < 0.001                  | 0.0037               | 0.151                |

- il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'methotrexate wahdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.
- il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa wahdu u Trudexa u methotrexate mgħotija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.
- il-valur-p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' trattament b'Trudexa wahdu u methotrexate wahdu bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

Wara kura ta' 52 ġimgha u ta' 104 ġimghat, il-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bazi fit-tibdil tal-puntegġ totali *Sharp*  $\leq 0.5$ ) kien sinifikament oghla bit-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate (63.8% u 61.2% rispettivament) meta pparagunat ma' kura b' methotrexate wahdu (37.4% u 33.5% rispettivament,  $p < 0.001$ ) u kura b'Trudexa wahdu (50.7%,  $p < 0.002$  u 44.5%,  $p < 0.001$  rispettivament).

#### Kwalità ta' hajja u funzjoni fizika

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

jassessja s-sahha (HAQ) fl-erba' provi originali adegwati u kontrollati hafna li saru. Id-doži/modi differenti ta' kif jinghata kollha ta' Trudexa fl-erba' studji, urew titjib, mil-linja bazi sa Xahar 6, fl-indiċi ta' dizabilità ta' l-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-plaċebo, u fi Stju II ġara l-isetss f' ġimgha 52. Riżultati tal-istħarriġ tas-sahha fil-forma il-qasira (SF 36) għad-doži/modi differenti ta' kif jinghata kollha ta' Trudexa fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS), kif ukoll punti li huma statistikament sinifikanti fid-dominju ta' l-uġigh u l-vitalità għad-doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le. Tnaqqis statistikament sinifikanti fl-għejja, kif inhi mkejla mill-istima funzjonali tat-terapija tal-mard kroniku (FACIT) kien osservat fit-tliet studji li fihom saret l-istima (Studji I, III u IV).

Fi Studju III, titjib fil-funzjoni fiżika ġie mantenut matul ġimgha 260 (60 xahar) tal-kura *open-label*. It-titjib fil-kwalità ta' hajja ġie mkejjel sa ġimgha 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju V, it-titjib fl-indiċi ta' dizabilità HAQ u fil-komponent fiżiku ta' l-SF 36 wera titjib akbar ( $p < 0.001$ ) għat-terapija kombinata ta' Trudexa/methotrexate versu l-kura b' methotrexate u l-kura b' Trudexa wahdu f' ġimgha 52, liema titjib baqa' mantenut matul ġimgha 104.

### Artrite Psorjatika

It-tehid ta' 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le ġie studjat f' pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika attiva minn moderata sa severa f' żewġ studji kontrollati bil-plaċebo, Studji VI u VII. Studju VI li dam 24 ġimgha, tratta 313 pazjent adult li kellhom rispons mhux adegwat għall-kura b' medicina anti-infjammatorja mhux steroidi, u minn dawn, bejn wiehded u iehor 50% kienu qeghdin jiehdu methotrexate. Studju VII li dam 12 -il ġimgha, tratta 100 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija DMARD.

Minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti studjati, m'hemmx biżżejjed evidenza fuq l-effikaċja ta' Trudexa f' pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika li tixbah lill-infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) (ara Tabella 7).

**Tabella 7: Rispons għall-ACR fi Studji ta' l-Artrite Psorjatika kontrollati bil-Plaċebo (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

| Rispons   | Studju VI        |                 | Studju VII      |                |
|-----------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|
|           | Plaċebo<br>N=162 | Humira<br>N=151 | Plaċebo<br>N=49 | Humira<br>N=51 |
| ACR 20    |                  |                 |                 |                |
| Ġimgha 12 | 14%              | 58%***          | 16%             | 39%*           |
| Ġimgha 24 | 15%              | 57%***          | N/A             | N/A            |
| ACR 50    |                  |                 |                 |                |
| Ġimgha 12 | 4%               | 36%***          | 2%              | 25%***         |
| Ġimgha 24 | 6%               | 39%***          | N/A             | N/A            |
| ACR 70    |                  |                 |                 |                |
| Ġimgha 12 | 1%               | 20%***          | 0%              | 14%*           |
| Ġimgha 24 | 1%               | 23%***          | N/A             | N/A            |

\*\*\*  $p < 0.001$  għall-paraguni kollha bejn Humira u l plaċebo

\*  $p < 0.05$  f' għall-paraguni kollha bejn Humira u l plaċebo

N/A ma japplikax

Ir-risponsi għall-ACR fi Studju VI kienu simili kemm flimkien mal-kura b' methotrexate, kif ukoll minghajrha.

Pazjenti kkurati b' Trudexa urew titjib fil-funzjoni fiżika kif stimat bl-HAQ u l-istudju tas-sahha fil-forma il-qasira (SF 36), mil-linja bazi sa ġimgha 24.

Infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

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

Fl-istudju ikbar (VIII) bi 315 pazjent, ir-riżultati urew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhllu flimkien (*ankylosing spondylitis*) f'pazjenti kkurati b'Trudexa, meta pparagunat mal-plaċebo. Rispons sinifikanti ġie osservat l-ewwel f'Ġimgha 2 u nżamm tul 24 ġimgha (Tabella 8).

**Tabella 8– Risponsi ta' l-Effikaċja fi Studju AS kontrollat bil-Plaċebo Effikaċja– Studju VIII**  
**Tnaqqis fis-Sinjali u s-Sintomi**

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

\*\*\*, \*\* Statistika sinifikanti f'p < 0.001, <0.01 għall-paraguni kollha bejn Trudexa u l-plaċebo f'Ġimgha 2, 12 u 24

<sup>a</sup> Stima f' *Ankylosing Spondylitis*

<sup>b</sup> Indiċi ta' l-Attività tal-Mard Bath *Ankylosing Spondylitis*

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

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-istudju iżgħar *double-blind* kontrollat bil-plaċebo li sar b'ordni addoċċ (IX) ta' 82 pazjent adult li jbatu b'infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhllu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

### Il-Marda Crohn (Crohn's Disease)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Trudexa ġew stimati f'il fuq minn 1400 pazjent li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi ta' l-Attività tal-Marda *Crohn* (*Crohn's disease*) (CDAI) ≥ 220 u ≤ 450) fi studji *double-blind*, kontrollati bil-plaċebo, li saru b'ordni addoċċ. 478 mill-pazjenti registrati (32%) ġew dikjarati bħala li jbatu minn marda severa (riżultat ta' CDAI

> 300 u t-tehid fl-istess waqt ta' *corticosteroid* u/jew immunosoppressanti) li tikkorrespondu mal-popolazzjoni definite fl-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1). Doži stabbli ta' *aminosalicylates*, *corticosteroids*, u/jew agenti immunomodulatorji mittieħda fl-istess waqt, kienu permessi u 79% tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas wahda minn dawn il-mediċini.

Il-qlib għall-aħjar fl-istat kliniku (definit bħala CDAI < 150) ġie evalwat f'żewġ studji, CLASSIC I u GAIN. Fi CLASSIC I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma bl-addoċċ f'wieħed minn erbgħa gruppi ta' nies li kienu qegħdin jiehdu l-kura; placebo f'gimghat 0 u 2, 160 mg Trudexa f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2, 80 mg f'gimgha 0 u 40 mg f'gimgha 2, u 40 mg f'gimgha 0 u 20 mg f'gimgha 2. F'GAIN, 325 pazjent li ma kinux baqgħu juru rispons għall-kura jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg Trudexa f'gimgha 0 u 80 mg f'gimgha 2 jew placebo f'gimghat 0 u 2. Dawk il-pazjenti li ma wrewx rispons mill-ewwel ġew esklużi mill-istudji u għalhekk dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati aktar.

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

Ir-rati ta' kemm kien hemm qlib għall-aħjar fl-istat kliniku u r-rispons fi CLASSIC I u GAIN huma preżentati f'Tabella 9.

**Tabella 9: Qlib għall-Aħjar fl-Istat Kliniku u Rispons (Persentaġġ ta' Pazjenti)**

|                          | CLASSIC I: Pazjenti li qatt ma ħadu infliximab |                               |                              | GAIN: Pazjenti li kienu diġà ħadu infliximab qabel |                               |
|--------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------|
|                          | Placebo<br>N=74                                | Trudexa<br>80/40 mg<br>N = 75 | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=76 | Placebo<br>N=166                                   | Trudexa<br>160/80 mg<br>N=159 |
| Gimgha 4                 |                                                |                               |                              |                                                    |                               |
| Titjib kliniku           | 12%                                            | 24%                           | 36%*                         | 7%                                                 | 21%*                          |
| Rispons kliniku (CR-100) | 24%                                            | 37%                           | 49%**                        | 25%                                                | 38%**                         |

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

\* p < 0.001

\*\* p < 0.01

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

F'CHARM, f'gimgha 4, 58% (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analizi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'gimgha 4, 48% kienu ġew esponuti għal kura oħra għal kontra TNF fil-passat. Iż-żamma tar-rati tat-titjib u tar-rispons huma preżentati f'Tabella 10. Ir-riżultati tat-titjib kliniku baqgħu relattivament kostanti, irrispettivament mill-esponimenti għal antagonist ta' TNF li kien hemm fil-passat.

**Tabella 10: Iż-Zamma tat-Titjib Kliniku u tar-Rispons  
(Persentaġġ ta' Pazjenti)**

|                                                                               | Placebo      | 40 mg Trudexa<br>gimgha iva u<br>gimgha le | 40 mg Trudexa<br>kull gimgha |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Gimgha 26</b>                                                              | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                               | <b>N=157</b>                 |
| Titjib kliniku                                                                | 17%          | 40%*                                       | 47%*                         |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                      | 27%          | 52%*                                       | 52%*                         |
| Pazjenti li kellhom titjib minghajr<br>steroidi għal ≥90 ġurnata <sup>a</sup> | 3% (2/66)    | 19% (11/58)**                              | 15% (11/74)**                |
| <b>Gimgha 56</b>                                                              | <b>N=170</b> | <b>N=172</b>                               | <b>N=157</b>                 |
| Titjib kliniku                                                                | 12%          | 36%*                                       | 41%*                         |
| Rispons kliniku (CR-100)                                                      | 17%          | 41%*                                       | 48%*                         |
| Pazjenti li kellhom titjib minghajr<br>steroidi għal ≥90 ġurnata <sup>a</sup> | 5% (3/66)    | 29% (17/58)*                               | 20% (15/74)**                |

\*  $p < 0.001$  għall-paraguni magħmula bejn kull par ta' proporzjonijiet għal Trudexa *kontra* l-placebo

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

<sup>a</sup> Minn dawk li jirċievu l-corticosteroids fil-linja bażi

Mill-pazjenti li ma kellhomx rispons f'gimgha 4, 43% tal-pazjenti li baqgħu jingħataw Trudexa biex imantnu l-istat tagħhom kellhom rispons sa gimgha 12 meta komparati ma 30% ta' pazjenti li jirċievu l-placebo biex imantnu l-istat tagħhom. Dawn ir-riżultati juru li xi whud mill-pazjenti li ma kellhomx rispons sa gimgha 4 jibbenefikaw mit-terapija ta' manteniment li titkompli sa gimgha 12. Terapija li tkomplet wara gimgha 12 ma wasslitx għal numru ikbar b'mod sinifikanti ta' aktar risponsi (ara sezzjoni 4.2).

#### Kwalità ta' Hajja

Fi CLASSIC I u GAIN, f'gimgha 4, gie milhuq riżultat totali li wera titjib li hu statistikament sinifikanti fil-kwestjonarju għall-mard speċifiku dwar il-marda ta' l-infjammazzjoni tal-musrana (IBDQ), u dan f'pazjenti li ġew magħżula bl-addoċċ u ngħataw 80/40 mg u 160/80 mg Trudexa meta mqabbel mal-placebo, u dan deher f'gimghat 26 u 56 f'CHARM, kif ukoll fil-gruppi tal-kura b'adalimumab meta mqabbla mal-grupp tal-placebo.

#### Immunogeniċità

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

Pazjenti fi Studji I, II u III ġew ittestjati għal anti-korpi kontra adalimumab f'diversi hinijiet waqt il-perijodu ta' mis-6 sat-12 -il xahar. Fil-provi pivotali, anti-korpi kontra adalimumab kienu identifikati fi 58/1053 (5.5%) pazjent ikkurati b'adalimumab, imqabbla ma' 2/370 (0.5%) fuq il-placebo. F'pazjenti li ma ngħatawx methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 12.4%, imqabbla ma' 0.6% meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, anti-korpi ta' adalimumab ġew identifikati fi 38/376 suġġett (10%) ikkurati b'adalimumab. F'pazjenti li ma ngħatawx ukoll methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 13.5% (24/178 suġġett), meta pparagunat ma' 7% (14 minn 198 suġġett) meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li tirriżulta fil-vertebri jitwāhhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), ġew identifikati anti-korpi fi 17/204 suġġett (8.3%) ikkurati b'adalimumab.

F'pazjenti li ma nghatawx ukoll methotrexate flimkien ma' adalimumab, l-inċidenza kienet ta' 16/185 (8.6%), meta pparagunat ma' 1/19 (5.3%) meta adalimumab kien użat addizzjonalment ma' methotrexate.

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), anti-korpi ta' kontra adalimumab ġew identifikati f'7/269 suġġett (2.6%) ikkurati b'adalimumab.

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

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara t-tehid taht il-ġilda ta' doża wahda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kien bil-mod, bl-oghla punt ta' konċentrazzjoni fis-serum jintlahaq madwar 5 ijiem wara li jittiehed. Il-biodisponibilità medja assoluta ta' adalimumab stimata minn tliet studji wara t-tehid ta' doża wahda ta' 40 mg taht il-ġilda kienet ta' 64%. Wara doži wahdenin mehuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjoni kienet proporzjonali għad-doża. Wara doži ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tnehhija mill-ġisem varjat minn 11 sa 15 ml/siegha, il-volum ta' distribuzzjoni ( $V_{ss}$ ) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-fażi terminali kienet ta' bejn wiehed u iehor gimaghtejn. Il-konċentrazzjoni ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' hafna pazjenti li jbatu minn artrite reumatika varjaw minn 31-96% minn dawk fis-serum.

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

F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), id-doża kbira ta' 80 mg Trudexa f'ġimgha 0 segwita b'40 mg Trudexa f'ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 5.5 µg/ml matul il-perijodu tal-bidu. Doża kbira ta' 160 mg Trudexa f'ġimgha 0 segwita b'80 mg Trudexa f'ġimgha 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wiehed u iehor 12 µg/ml matul il-perijodu tal-bidu. F'pazjenti li jbatu mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) li rċevew doża ta' 40 mg Trudexa ġimgha iva u ġimgha le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wiehed u iehor 7 µg/ml.

Analiżi tal-farmakokinetika tal-populazzjoni bi sħarriġ fuq 'il fuq minn 1300 pazjent bl-AR wera xaqlib lejn turija aktar għolja ta' tnehhija ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jiżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-età kellhom effett minimu fuq it-tnehhija ta' adalimumab. Gie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab hieles (mhux imwahnal ma anti-korpi ta' kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jitkejlu. Trudexa ma ġiex studjat fuq tfal jew pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-fwied jew indeboliment renali.

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-tossicità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinologi li b' 0, 30 u 100mk/kg (9-17 –il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' dannu kkaġunat b'adalimumab fuq il-feti. Ma sarux studji karcinogeniċi, u stima standard ta' fertilità u tossicità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal anti-korp li jirreagixxu ukoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u l-iżvilupp ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

Mannitol  
Citric acid monohydrate  
Sodium citrate  
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate  
Disodium phosphate dihydrate  
Sodium chloride  
Polysorbate 80  
Sodium hydroxide  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jablux miegħu, dan il-prodott mediċinali m'għadux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

18-il xahar

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

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C). Żomm il-kunjett fil-pakett ta' barra. Tagħmlux fil-friza.

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

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest li tintuża darba biss, għall-użu mill-pazjent:

Pakketti ta':

- Pinna wahda mimlija għal-lest, b'kuxxinett wiehed bl-alkohol f'folja.
- 2 pinnen mimlijin għal-lest, b'kuxxinett wiehed bl-alkohol f'folja kull wiehed.
- 4 pinnen mimlijin għal-lest, b'kuxxinett wiehed bl-alkohol f'folja kull wiehed.
- 6 pinnen mimlijin għal-lest, b'kuxxinett wiehed bl-alkohol f'folja kull wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/007

EU/1/03/257/008  
EU/1/03/257/009  
EU/1/03/257/010

**9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

1 ta' Settembru 2003

**10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

{XX/SSSS}

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I)  
BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U DETENTUR(I) TA' L-  
AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA  
RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U DETENTUR (I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika attiva

Abbott Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester  
MA 01605  
Stati Uniti ta' l-Amerika

Kif ukoll

Abbott Biotechnology Ltd.  
Road No. 2, Km. 59.2  
Barceloneta  
Puerto Rico 00617

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Germanja

**B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

- **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Il-MAH tikkommetti ruhha sabiex twettaq l-studji u l-attivitajiet farmakovigilanti addizzjonali li jinsabu imniżżla fil-pjan tal-farmakovigilanza.

Għandu jiġi provdut pjan aġġornat dwar l-immaniġjar tar-riskju, u dan skond il-linja gwida CHMP li titratta dwar is-sistemi ta' l-immaniġjar tar-riskju għall-prodotti mediċinali magħmula għall-użu mill-bniedem.

Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu

jippreżenta kull 6 xhur rapporti li jikkonsistu f'aġġornament dwar is-sigurtà tal-medicina.

Prodott medidinali li m'ghadux awtorizzat

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott medċinali li m'ghadux awtorizzat

**A. TIKKETTA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
Adalimumab

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

Kunjett wiehed ta' 0.8 mg adalimumab

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kunjett wiehed fih 40 mg adalimumab  
Siringa sterili għall-injezzjoni bil-labra mwahhla  
2 kuxxinetti bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

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

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

Żomm fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi frigg. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra..  
Tagħmlux fil-friza.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**  
**KITBA FUQ IL-WARA TAT-TREJ**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
Adalimumab

Ahžen fi frigg.

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**5. OHRAJN**

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Trudexa 40 mg injezzjoni  
Użu għal taht il-ġilda

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

40 mg/0.8 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Siringa wahda mimlija għal-lest li fiha 40 mg adalimumab  
Kuxxinett wiehed bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi friġġ. Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra.  
Tagħmlux fil-friża.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

2 siringi mimlijin għal-lest, li fihom 40 mg adalimumab kull wahda  
2 kuxxinetti bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi friġġ. Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra.  
Tagħmlux fil-friża.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

4 siringi mimlijin għal-lest, li fihom 40 mg adalimumab kull wahda  
4 kuxxinetti bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi friġġ. Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra  
Tagħmlux fil-friża.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

6 siringi mimlijin għal-lest, li fihom 40 mg adalimumab kull wahda  
6 kuxxinetti bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi frigġ. Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra.  
Tagħmlux fil-friza.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**  
**KITBA FUQ IL-WARA TAT-TREJ**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

Ahžen fi frigg.

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**5. OHRAJN**

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN</b><br><b>TIKKETTA TAS-SIRINGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Trudexa 40 mg injezzjoni

Użu għal taht il-ġilda

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA META JISKADI</b> |
|-----------------------------|

JIS {XX/SSSS}

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

LOTT:

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|------------------------------------------------------------------|

40 mg/0.8 ml

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA, JEW FEJN M'HEMMX PAKKETT TA' BARRA, FUQ IL-PAKKETT EWLIENI**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mghottija  
Adalimumab

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

Siringa waħda ta' 0.8 ml mimlija għal-lest bil-labra mghottija fiha 40 mg adalimumab

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Siringa waħda mimlija għal-lest li fiha 40 mg adalimumab  
Kuxxinett wiehed bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-gilda.

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi frigġ. Żomm is-siringa fil-kartuna ta' barra.  
Tagħmlux fil-friza.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**  
**KITBA FUQ WARA TAT-TREJ**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mghottija  
Adalimumab

Ahžen fi frigg.

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**5. OHRAJN**

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Trudexa 40 mg injezzjoni  
Użu għal taht il-ġilda

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

40 mg/0.8 ml

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pinna waħda mimlija għal-lest, li fiha 40 mg adalimumab  
Kuxxinett wieħed bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi frigġ. Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra.  
Tagħmlux fil-friża.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

2 pinen mimlijin għal-lest, li fiha 40 mg adalimumab kull waħda  
2 kuxxinetti bl-alkoħol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi friġġ. Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra.  
Tagħmlux fil-friża.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/008

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

4 pinen mimlijin għal-lest, li fiha 40 mg adalimumab kull waħda  
4 kuxxinetti bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi friġġ. Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra.  
Tagħmlux fil-friża.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/009

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

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

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Sustanzi mhux attivi: mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

6 pinen mimlijin għal-lest, li fiha 40 mg adalimumab kull waħda  
6 kuxxinetti bl-alkohol

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal taht il-ġilda.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

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

Ahżen fi frigġ. Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kaxxa ta' barra.  
Tagħmlux fil-frیża.

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

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

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/03/257/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trudexa 40 mg

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI**  
**KITBA FUQ WARA TAT-TREJ**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

Ahžen fi frigg.

**2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Abbott Laboratories Ltd.

**3. DATA TA' META JISKADI**

JIS {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT:

**5. OHRAJN**

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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> |
|---------------------------------------------------------------|

Trudexa 40 mg injezzjoni

Użu għal taht il-ġilda

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA META JISKADI</b> |
|-----------------------------|

JIS {XX/SSSS}

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

LOTT:

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|------------------------------------------------------------------|

40 mg/0.8 ml

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>KITBA TA' TFAKKIR LI TWAHHAL FUQ IT-TIKETTA (inkluża fil-pakkett)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|

Trudexa

Immarka il-kalendarju bit-tiketti li twahhal provduti biex iffakruk fid-data ta' meta ghandek tiehu d-doża li jmiss.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

**KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' TWISSIJA GHAL-PAZJENT (MHUX INKLUŻA FIL-PAKKETT JEW BHALA PARTI MILL-FULJETT TA' TAGHRIF)**

**Kartuna ta' twissija ghal-pazjent fuq Trudexa**

Din il-kartuna ta' twissija fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti ghandek tkun taf biha qabel ma tinghata u waqt il-kura b'Trudexa.

- Uri din il-kartuna lil kwalunkwe tabib involut fil-kura tieghek.

**Infezzjonijiet**

Trudexa jżid ir-riskju illi inti tiehu infezzjonijiet. L-infezzjonijiet jistghu jiżviluppaw aktar malajr u jkunu aktar severi. Dan jinkludi t-tuberkulosi.

*Qabel il-kura b'Trudexa:*

- Int m'ghandekx tinghata kura b'Trudexa jekk ghandek infezzjoni severa.
- Int ghandek tkun ittestjat ghat-tuberkulosi. Huwa importanti hafna li int tghid lit-tabib tieghek jekk inti kellek xi darba t-tuberkulosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulosi. Jekk joghgbok, hawn taht nizzel id-dati ta' meta inti gejt ittestjat l-ahhar ghat-tuberkulosi:

Test tat-tuberkolina: \_\_\_\_\_

X-ray tas-sider: \_\_\_\_\_

*Waqt il-kura b'Trudexa:*

- Jekk inti tiżviluppa sintomi li huma tipiċi għall-infezzjonijiet, bhal deni, sogħla persistenti, tnaqqis fil-piż, jew nuqqas ta' kwiet fil-gisem, irrikorri għall-ghajnuna medika immedjatament.

**Insuffiċjenza tal-qalb**

*Qabel il-kura b'Trudexa:*

- Trudexa m'ghandux jintuża jekk int tbat minn insuffiċjenza tal-qalb minn moderata sa severa.

*Waqt il-kura b'Trudexa:*

- Jekk tiżviluppa sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb (qtugħ ta' nifs jew nefha fis-saqajn), irrikorri għall-ghajnuna medika immedjatament.

**Dati tal-kura b'Trudexa:**

L-ewwel injezzjoni: \_\_\_\_\_

L-injezzjonijiet ta' wara: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' Trudexa għal aktar informazzjoni.
- Jekk joghgbok kun żgur li jkollok lista tal-medicini l-oħra kollha li inti qiegħed tiehu meta tmur għand professjonist tas-saħha.

Isem il-pazjent: \_\_\_\_\_

Isem it-tabib: \_\_\_\_\_

In-numru tat-telefon tat-tabib: \_\_\_\_\_

- Żomm din il-kartuna fuqek għal 5 xhur wara li tkun hadd l-ahhar doża ta' Trudexa, minhabba li l-effetti mhux mixtieqa jistghu jirrizultaw żmien twil wara l-ahhar doża ta' Trudexa.

Prodott medidinali li m'gradux awtorizzat

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

**Trudexa 40 mg** soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjetti  
Adalimumab

### Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel tinghata Trudexa u waqt il-kura b' Trudexa. Żomm il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent flimkien mal-fuljett ta' tagħrif.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. TAGħTHIEX lil persuni oħra. Tista' tagħmilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Trudexa u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Trudexa
3. Kif għandek tuża Trudexa
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Trudexa
6. Aktar tagħrif

## 1. X'INHUM TRUDEXA U GħALXIEX JINTUŻA

Trudexa huwa intenzjonat għall-kura ta' l-artrite reumatika, artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*). Hija medicina li tnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni ta' dan il-mard. Is-sustanza attiva, adalimumab, hija anti-korp uman monoklonali magħmul minn ċelluli kkulturati. L-anti-korpi monoklonali huma proteini li jagħrfu lil u jehlu ma' proteini uniċi oħra. Adalimumab jehel ma' proteina speċifika (fattur tan-nekrosi tat-tumur jew TNF $\alpha$ ), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju bħal artrite reumatika, artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

### Artrite reumatika

L-artrite reumatika hi marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti tbat minn artrite reumatika attiva li hi minn moderata sa severa, tista' għall-ewwel tinghata medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tinghata Trudexa għall-kura ta' l-artrite reumatika.

Trudexa jista' ukoll jintuża għall-kura ta' l-artrite reumatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma tkun inghatat kura b' methotrexate qabel.

Ġie ppruvat li Trudexa jittardja l-ħsara fuq il-qarquċa u fuq l-għadam tal-ġogi, li tigi kkawżata mill-marda, u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

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

### Artrite Psorjatika

L-artrite psorjatika hija infjammazzjoni tal-ġogi assoċjata mal-psorajizi.

## Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

L-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) hija marda infjammatorja ta' l-ispina. Jekk inti għandek infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), tinghata għall-ewwel mediċini oħra. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Trudexa biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

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

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal-parti tal-gisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Jekk inti tbat i mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), inti tinghata l-ewwel mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Trudexa biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

## **2. QABEL MA TUŻA TRUDEXA**

### **Tużax Trudexa**

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' Trudexa.
- Jekk għandek infezzjoni severa, inkluż tuberkułosi attiva (ara "Ogħhod attent hafna b'Trudexa"). Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-sniien.
- Jekk inti tbat minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Ogħhod attent hafna b'Trudexa").

### **Ogħhod attent hafna b'Trudexa**

- Jekk inti tesperjenza reazzjonijiet allergiċi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjetta aktar Trudexa, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament.
- L-għatu tal-labra tas-siringa fih lastku naturali (*latex*). Dan jista' jikkaguna reazzjonijiet allergiċi severi f'pazjenti li huma sensittivi għal-*latex*. Pazjenti li jafu li għandhom sensittività għal-*latex* għandhom ikunu avżati biex jevitaw li jmissu l-għatu ta' gewwa.
- Jekk għandek infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-rigell) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Trudexa. Jekk għandek xi dubju, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Trudexa, jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment, inkluż infezzjonijiet serji, tuberkułosi, infezzjonijiet opportunistiċi u sepsis li, f'każi rari, jistghu ipogħu l-hajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-sniien.
- Peress illi gew irrappurtati każi ta' tuberkułosi f'pazjenti kkurati b'Trudexa, qabel tibda Trudexa, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkułosi. Dan jinkludi storja medika fid-dettal, *X-ray* tas-sider u test tat-tuberkułina. It-twertiq ta' dawn it-testijiet għandu jigi mnizzel fuq il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent. Huwa importanti hafna li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkułosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkułosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkułosi (soghla persistenti, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' kwiet fil-gisem, deni hafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

- Gharraf lit-tabib tieghek f'kaz illi inti ghandek storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbdok minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk int iġġorr il-virus ta' l-epatite B (HBV), jekk ghandek HBV attiv jew jekk taħseb li ghandek riskju li jaqbdok l-HBV, gharraf lit-tabib tieghek. Trudexa jista' jikkaguna riattivazzjoni ta' HBV f'pazjenti li jgħorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tiehu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni ta' l-HBV tista' tpoġġilek haġtek fil-periklu.
- Jekk inti se tagħmel xi operazzjoni jew se tghamel xi intervent tas-sniien, jekk jogħġbok gharraf lit-tabib tieghek li inti qiegħed tiehu Trudexa.
- Jekk inti tbat minn sklerosi multipla, it-tabib tieghek għandu jiddeċiedi jekk inti ghandekx tirċievi Trudexa.
- Ċerti tilqim m'għandhomx jingħataw waqt li jkun qiegħed jingħata Trudexa. Jekk jogħġbok iċċekkja mat-tabib tieghek qabel ma tiehu xi tilqim.
- Jekk tbat minn insuffiċjenza moderata tal-qalb u qiegħed tingħata l-kura b'Trudexa, l-istat ta' l-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tieghek. Huwa importanti illi inti tghid lit-tabib tieghek jekk inti kellek jew ghandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda, jew jiġġravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti ghandek tikkuntatja lit-tabib tieghek immedjatament.
- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demem li jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-hrug tad-demem. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tibda titbengel faċilment jew jorogħlok id-demem faċilment, jew tkun pallidu hafna, ċempel lit-tabib tieghek immedjatament. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.
- Kien hemm każi rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti li jiehdu Trudexa jew mediċini oħra li jimblukaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika, u li jissejjah limfoma. Jekk tiehu Trudexa, ir-riskju jista' jiżdied. Barra minn hekk, f'pazjenti li jiehdu Trudexa, ġew osservati każi rari hafna ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma.
- Tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, ġew irrappurtati f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjah mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNF. Jekk inti tbat minn COPD, jew tpejjep hafna, inti ghandek tiddiskuti mat-tabib tieghek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

### **Meta tuża mediċini oħra**

Trudexa jista' jittiehed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' aġenti anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġh, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew haġt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

M'għandekx tiehu Trudexa ma' mediċini li fihom is-sustanza attiva anakinra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tieghek.

### **Meta tuża Trudexa ma' l-ikel u max-xorb.**

Peress li Trudexa jinghata taht il-gilda, l-ikel u x-xorb m'għandhomx jaffetwawh.

### **Tqala u Treddigh**

L-effetti ta' Trudexa fuq nisa tqal għadhom m'humix maghrufa, u għalhekk l-użu ta' Trudexa min-nisa tqal m'huwix irrakkomandat. Inti għandek tevita li tinqabad tqila u għandek tuża mezz ta' kontraċezzjoni adegwat waqt li tkun qiegħda tuża Trudexa u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Trudexa.

M'huwix magħruf jekk adalimumab jgħaddix fil-halib tas-sider.

Jekk inti qiegħda tredda', int għandek tieqaf tredda' matul it-trattament b'Trudexa u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Trudexa.

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

Trudexa m'għandux jaffetwa l-abilità tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Trudexa**

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) kull doża, jiġifieri, huwa prattikament "mingħajr sodju."

## **3. KIF GHANDEK TUŻA TRUDEXA**

Dejjem għandek tiegħu Trudexa skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Trudexa jiġi injettat taht il-gilda (użu għal taht il-gilda). Id-doża li s-soltu tinghata għall-adulti b'artrite reumatika, artrite psorjatika u għal infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) hija 40 mg adalimumab bħala doża waħda gimgħa iva u gimgħa le. Id-dożaġġ li jinghata s-soltu għall-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) huwa ta' 80 mg f'gimgħa 0 segwit b'40 mg gimgħa iva u gimgħa le li jimbew minn gimgħa 2. F'każi fejn ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża ta' 160 mg f'gimgħa 0 (bħala 4 injezzjonijiet f'gurnata waħda jew 2 injezzjonijiet kull gurnata għal jumejn konsekuttivi), 80 mg (2 injezzjonijiet) f'gimgħa 2, u wara dan 40 mg (injezzjoni waħda) gimgħa iva u gimgħa le. It-tabib tiegħek jista' jzidlek id-doża għal 40 mg kull gimgħa, u dan skond ir-rispons tiegħek għall-mediċina. Għandek tibqa' tinjetta Trudexa għaż-żmien li jkun qallek it-tabib tiegħek.

F'każ ta' artrite reumatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Trudexa. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate m'huwix adattat, Trudexa jista' jinghata waħdu.

Jekk inti tbat i minn artrite reumatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mal-kura b'Trudexa, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull gimgħa.

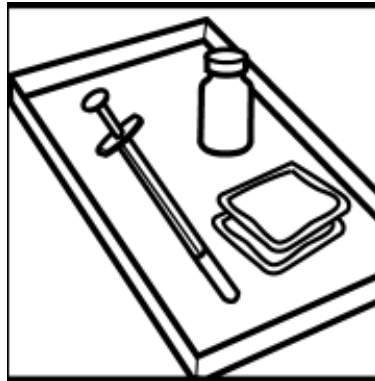
### **Istruzzjonijiet għall-preparamenti u l-ghotja ta' l-injezzjoni ta' Trudexa:**

L-istruzzjonijiet segwenti jispjegaw kif Trudexa jiġi injettat. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass, pass magħhom. Inti se tiġi mgħallim mit-tabib tiegħek jew mill-assistent tiegħu/tagħha dwar it-teknika ta' kif tinjetta lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek qabel ma inti tkun ċert li fhimt kif tipprepara għall-, u tagħti l-injezzjoni. Wara tahrig xieraq, l-injezzjoni tista' tinghata minnek stess jew minn persuna oħra, per eżempju membru tal-familja jew xi ħabib/a.

Din l-injezzjoni m'għandhiex tiġi mħallta ma' xi mediċina oħra fl-istess siringa jew kunjett.

### 1) Il-preparazzjoni

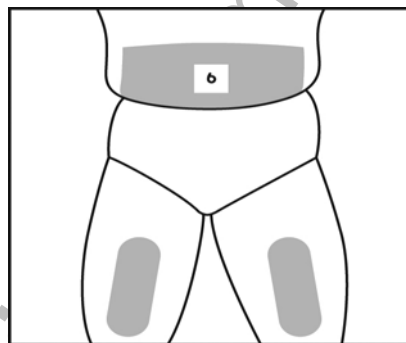
- Aħsel idejk sewwa
- Ipprepara dawn l-oġġetti li ġejjin fuq wiċċ nadif
  - o Kunjett wieħed ta' Trudexa għall-injezzjoni
  - o Siringa waħda b'labra imwaħħla
  - o Żewġ kuxxinetti bl-alkohol



- Iċċekja d-data ta' l-iskadenza fuq il-kunjett. Tużax il-prodott wara x-xahar u s-sena murija.

### 2) Biex tagħzel u tipprepara l-post fejn se tiehu l-injezzjoni

- Aghzel post fuq il-koxxa jew fuq l-istonku



- Kull injezzjoni ġdida għandha tingħata f'post li jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mill-post fejn tkun ingħatat l-aħħar injezzjoni.
  - o Tinjettax f'post fejn il-ġilda hija hamra, imbengla jew iebsa. Dan jista' jfisser li hemm infezzjoni.
  - o Imsaħ, permezz ta' movimenti mdawra, il-post fejn ser tingħata l-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkohol li ssib fil-pakkett.
  - o Tergax tmiss din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

### 3) Biex tinjetta Trudexa

#### Biex tipprepara id-doża ta' Trudexa għall-injezzjoni

- THAWWADX il-kunjett.
- Nehhi l-ghatu tal-plastik mill-kunjett ta' Trudexa. TNEHHIX it-tapp il-griz jew iċ-ċirku ta' l-aluminju min-naħa ta' fuq tal-kunjett.
- Uża kuxxinett bl-alkohol ġdida biex tnaddaf it-tapp il-griz tal-kunjett. Wara li tnaddaf, tmissx it-tapp b'idejk.
- Nehhi l-ghatu mis-siringa, u oqgħod attent li ma tmissx il-labra jew li l-labra ma tmiss ma l-ebda wiċċ.

- Kun ċert li l-plaġer hija imdahhla kollha ġos-siringa. Bil-kunjett miżmum wiċċu 'il fuq, fuq wiċċ ċatt, dahhal il-labra dritt minn ġoċ-ċirku tan-nofs tat-tapp il-ġriż. Jekk il-labra tkun imdeffsa f'potha, inti għandek thoss ftit rezistenza u mbagħad tisma' "pop", waqt li l-labra tkun qiegħda tghaddi minn ġoċ-ċentru tat-tapp. Fittex il-ponta tal-labra minn ġoċ-tieqa tat-tapp. Jekk il-labra ma tkunx qiegħda tidhol f'potha fiċ-ċentru tat-tapp, inti tibqa' thoss rezistenza kontinwa waqt li l-labra tkun qiegħda tghaddi mit-tapp, u ma tismax "pop". Il-labra tista' ma tidholx dritta f'dan il-każ, u titghawweg, tinqasam, jew ma thallix il-kontenut tal-kunjett jiġi migbud kollu. Jekk jiġri hekk, tużax is-siringa jew il-kunjett.
- Waqt li l-labra tkun għada fil-kunjett, dawwar il-kunjett rasu 'l isfel u zommu fil-livell ta' l-għajnejn. Iċċekja li l-labra qiegħda taħt il-wiċċ tas-soluzzjoni. Bil-mod il-mod iġbed il-plaġer lura biex tiġbed is-soluzzjoni fis-siringa.
- Waqt li l-labra tkun għada mdeffsa fil-kunjett, iċċekja s-siringa għall-bżieġaq ta' l-arja. Taptap bis-swaba' bil-mod fuq is-siringa biex iġġieghel lill-bżieġaq ta' l-arja jtilghu fin-naha ta' fuq tas-siringa hdejn il-labra. Aghfas il-plaġer bil-mod il-mod, biex tinbotta l-bżieġaq 'il barra mis-siringa għal ġol-kunjett. Meta tagħmel dan, jekk inti aċċidentalment tinbotta xi ftit mis-soluzzjoni lura għal ġol-kunjett, iġbed il-plaġer lura bil-mod biex terġa' ddahhal lura fis-siringa l-kontenut kollu tal-kunjett.
- Iġbed il-labra kompletament 'il barra mill-kunjett. Għal darb'ohra, **TMISSX** il-labra, u thalli l-labra tmiss ma' l-ebda wiċċ.

### Biex tinjetta Trudexa

- B'id wahda, aqbad bil-mod il-partijiet tal-ġilda li ġew innaddfa u zommhom sod
- Bil-id l-ohra, zomm is-siringa mgħawwga f'angolu ta' 45° mal-ġilda, bin-naha fejn għandha l-gruvijiet 'il fuq.



- B'moviment wiehed qasir u mgħaġġel, imbotta l-labra kollha fil-ġilda
- Itlaq l-ewwel id minn mal-ġilda
- Imbotta l-plaġer biex tinjetta s-soluzzjoni – tista' tiehu minn 2 sa 5 sekondi biex titbattal is-siringa
- Meta is-siringa tizvoġta, neħhi l-labra minn ġol-ġilda, u oqghod attent li żżommha fl-istess angolu li żammejtha biex dahhalha
- Bis-saba' il-kbir ta' idejk, jew b'biċċa garża, aghfas il-post ta' l-injezzjoni għal 10 sekondi. Jista' johroġlok ftit demm. Togħroxx il-post ta' l-injezzjoni. Jekk trid uża impjastru.

### 4) Biex tarmi l-affarijiet li użajt

- Is-siringa ta' Trudexa m'għanda **QATT** terġa' tintuża. M'għandek **QATT** terġa' tlibbes l-għatu fuq il-labra.
- Wara li tinjetta Trudexa, armi s-siringa użata immedjatament f'kontenitur speċjali, kif qallek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.
- Zomm dan il-kontenitur fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

## **Jekk tuża Trudexa aktar milli suppost**

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Trudexa aktar frekwentament milli ordnatek it-tabib tiegħek, inti għandek iċċempel lit-tabib tiegħek u tgħidlu li hadt aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunnett tal-medicina, anke jekk ikunu vojta.

## **Jekk tinsa tiegħu Trudexa**

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU**

Bhal kull medicina oħra, Trudexa jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn hfiyf għal moderati. Madanakollu, uhud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistgħu ifeggu sa mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tinnota xi wieħed 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, biex tibla';
- Qtuġh ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn;
- Sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbu tad-demmi bhal deni persistenti, tbengil, hruġ ta' demm, tkun pallidu.

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

- Sinjali ta' infezzjoni bhal deni, telqa tal-gisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, feriti, problemi tas-sniien, hruq waqt għamil ta' l-awrina;
- Thossok dghajjef jew ghajjen;
- Soghla;
- Tnemnim;
- Tirzih;
- Tara doppju;
- Dghufija fl-idejn jew fir-riglejn.

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta' l-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li ġew osservati b'Trudexa:

Komuni (≥ 1/10 pazjent):

- reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (li jinkludu uġiġh, nefha, hmura jew hakk).

Komuni (≥ 1/100 u < 1/10 pazjent):

- infezzjonijiet fin-naha t'isfel tas-sistema respiratorja (bhal bronkite, pnemonja);
- infezzjonijiet fin-naha ta' fuq tas-sistema respiratorja (li jinkludu rih, flisjoni, infezzjoni fis-sinus);
- infezzjoni fis-sistema urinarja, infafet kiesha, hruq ta' Sant' Antnin;
- sturdament, li jinkludi vertigo, uġiġh ta' ras;
- infjammazzjoni fl-ghajnejn;
- soghla, uġiġh fil-grizmejn;
- nawseja, dijarea, uġiġh addominali, ulċeri fil-halq;
- zieda fl-enzimi tal-fwied;

- raxx, hakk, taqa' x-xaghar;
- gheja kbira;
- deni.

Mhux komuni ( $\geq 1/1000$  u  $< 1/100$  pazjent):

- infezzjonijiet serji (bhal fil-pene [avvelenament tad-demm]), infezzjoni fil-ġogi, infezzjonijiet tal-fungu;
- felul fil-ġilda;
- anemija, għadd baxx taċ-ċelluli bojod fid-demm;
- reazzjonijiet allergiċi;
- zieda fil-valuri tal-lipidi, disturbi fl-aptit;
- ansjetà, depressjoni, thossok bi nġhas u diffikultà biex torqod;
- disturbi fin-nervituri (bhal sklerosi multipla u infjammazzjoni fin-nervituri ta' l-ghajnejn), disturbi tat-togħma;
- disturbi tal-vista;
- skonfort fil-widnejn;
- sensazzjoni ta' tahbit mgħaġġel tal-qalb, pressjoni għolja tad-demm;
- azzma, qtugħ ta' nifs;
- sintomi addominali (bhal rimettar, indigestjoni, stitikezza), hrug ta' demm mir-rektum;
- disturbi fil-ġilda (bhal psorjasi, ekzema jew infezzjonijiet), raxx li jqabbdek il-hakk, dewmien biex ifiqu l-feriti;
- dgħufija tal-muskoli;
- dirstubi fis-sistema urinarja (bhal demm fl-awrina, tagħmel l-awrina aktar frekwentament);
- zieda fil-hrug ta' demm tal-mestrwazzjoni;
- sintomi li jixbhu lil dawg ta' l-influenza, uġiġh fis-sider, nefha fis-saqajn.

Rari ( $< 1/1000$ )

- glawkoma;
- kanċer tal-ġilda;
- distrubi fit-tirojde;
- proteina fl-awrina.

Effetti sekondarji oħra li ġew osservati f'pazjenti li jiehdu Trudexa:

tuberkulosi u infezzjonijiet opportunistiċi oħra (infezzjonijiet li jiġu kkawżati meta r-reżistenza għall-mard tiddgħajef);  
mard tal-pulmun.

Jekk xi wiehded mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAĦZEN TRUDEXA

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhix mit-tfal.

Tużax il-kunjett ta' Trudexa wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta/il-folja/il-pakkett wara JIS. Id-Data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi frigg ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra. Tagħmlux fil-friza.

## 6. AKTAR TAGHRIF

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni fil-kunjetti hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.8 ml.

**X'fih Trudexa:**

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

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

#### **Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:**

Il-kunjett ta' Trudexa huwa kunjett tal-ħġieġ li fih soluzzjoni ta' adalimumab. Kull pakkett fih kunjett wiehed b' siringa sterili vojta u 2 kuxxinetti bl-alkohol.

Trudexa jista' tinxtara ukoll bħala siringa jew pinna mimlija għal-lest.

#### **Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u l-Manifattur:**

##### **Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

##### **Il-Manifattur**

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D – 65205 Wiesbaden  
Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

##### **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

##### **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

##### **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище № 45  
София 1504  
Тел.: + 359 2 846 8429

##### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

##### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

##### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta.  
Tel: + 356 22983201

##### **Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte

##### **Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp

Tlf: + 45 39 77-00-00

#### **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

#### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti  
Tel: + 371 7605580

#### **Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

#### **España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

#### **France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

#### **Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL – Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

#### **Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

Tel: + 31 (0) 23 5544400

#### **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

#### **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

#### **Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

#### **Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

#### **România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

#### **Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

#### **Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

#### **Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

**Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

**United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road  
Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}**

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

**Trudexa** 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest  
Adalimumab

### Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel tinghata Trudexa u waqt il-kura b' Trudexa. Żomm il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent flimkien mal-fuljett ta' tagħrif.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni oħra. Tista' tagħmilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Trudexa u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Trudexa
3. Kif għandek tuża Trudexa
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahżen Trudexa
6. Aktar tagħrif

## 1. X'INHU TRUDEXA U GħALXIEX JINTUŻA

Trudexa huwa intenzjonat għall-kura ta' l-artrite reumatika, artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*). Hija medicina li tnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni ta' dan il-mard. Is-sustanza attiva, adalimumab, hija anti-korp uman monoklonali magħmul minn ċelluli kkulturati. L-anti-korpi monoklonali huma proteini li jagħrfu lil u jehlu ma' proteini uniċi oħra. Adalimumab jehel ma' proteina speċifika (fattur tan-nekrosi tat-tumur jew TNF $\alpha$ ), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju bħal artrite reumatika, artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

### Artrite reumatika

L-artrite reumatika hi marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti tbat minn artrite reumatika attiva li hi minn moderata sa severa, tista' għall-ewwel tinghata medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tinghata Trudexa għall-kura ta' l-artrite reumatika.

Trudexa jista' ukoll jintuża għall-kura ta' l-artrite reumatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma tkun inghatat kura b' methotrexate qabel.

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

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

### Artrite Psorjatika

L-artrite psorjatika hija infjammazzjoni tal-ġogi assoċjata mal-psorajizi.

## Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

L- infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) hija marda infjammatorja ta' l-ispina. Jekk inti għandek infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), tinghata għall-ewwel mediċini oħra. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Trudexa biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

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

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal-parti tal-gisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Jekk inti tbat mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), inti tinghata l-ewwel mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Trudexa biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

## **2. QABEL MA TUŻA TRUDEXA**

### **Tużax Trudexa**

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensittività eċċessiva) għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' Trudexa.
- Jekk għandek infezzjoni severa, inkluż tuberkuċiosi attiva (ara "Oqgħod attent hafna b'Trudexa"). Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-sniien.
- Jekk inti tbat minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Oqgħod attent hafna b'Trudexa").

### **Oqgħod attent hafna b'Trudexa**

- Jekk inti tesperjenza reazzjonijiet allergiċi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Trudexa, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament.
- L-għatu tal-labra tas-siringa fih lastku naturali (*latex*). Dan jista' jikkaguna reazzjonijiet allergiċi severi f'pazjenti li huma sensittivi għal-*latex*. Pazjenti li jafu li għandhom sensittività għal-*latex* għandhom ikunu avżati biex jevitaw li jmissu l-għatu ta' gewwa.
- Jekk għandek infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-rigħel) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Trudexa. Jekk għandek xi dubju, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Trudexa, jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment, inkluż infezzjonijiet serji, tuberkuċiosi, infezzjonijiet opportunistiċi u sepsis li, f'każi rari, jistgħu ipogħu l-hajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-sniien.
- Peress illi gew irrappurtati każi ta' tuberkuċiosi f'pazjenti kkurati b'Trudexa, qabel tibda Trudexa, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkuċiosi. Dan jinkludi storja medika fid-dettal, *X-ray* tas-sider u test tat-tuberkuċolina. It-tweqqi ta' dawn it-testijiet għandu jigi mnizzel fuq il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent. Huwa importanti hafna li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkuċiosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkuċiosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkuċiosi (soghla persistenti, tnaqqis fil-piż,

nuqqas ta' kwiet fil-gisem, deni hafif), jew titfaċċa xi infezzjoni ohra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

- Għarraf lit-tabib tiegħek f'każ illi inti għandek storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbdur minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet ohra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk int iggħorr il-virus ta' l-epatite B (HBV), jekk għandek HBV attiv jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbdur l-HBV, għarraf lit-tabib tiegħek. Trudexa jista' jikkaguna riattivazzjoni ta' HBV f'pazjenti li jgħorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tiehu mediċini ohra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni ta' l-HBV tista' tpoġġilek haġtek fil-periklu.
- Jekk inti se tagħmel xi operazzjoni jew se tgħamel xi intervent tas-snien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tiehu Trudexa.
- Jekk inti tbatu minn sklerosi multipla, it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi Trudexa.
- Ċerti tilqim m'għandhomx jingħataw waqt li jkun qiegħed jingħata Trudexa. Jekk jogħġbok iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi tilqim.
- Jekk tbatu minn insuffiċjenza moderata tal-qalb u qiegħed tingħata l-kura b'Trudexa, l-istat ta' l-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi godda, jew jiggravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament.
- F'ċerti pazjenti, il-gisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demem li jgħinu lill-gisem jiġġiele l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-hruġ tad-demem. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tibda titbengel faċilment jew johroġlok id-demem faċilment, jew tkun pallidu hafna, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.
- Kien hemm każi rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti li jiehdu Trudexa jew mediċini ohra li jimblukaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite reumatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika, u li jissejjaħ limfoma. Jekk tiehu Trudexa, ir-riskju jista' jżidied. Barra minn hekk, f'pazjenti li jiehdu Trudexa, ġew osservati każi rari hafna ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma.
- Tipi ta' kanċer ohra, minbarra limfoma, ġew irrappurtati f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina ohra li timblokka t-TNF. Jekk inti tbatu minn COPD, jew tpejjep hafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

### Meta tuża mediċini ohra

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

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haġt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

M'ghandekx tiehu Trudexa ma' mediċini li fihom is-sustanza attiva anakinra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

### **Meta tuża Trudexa ma' l-ikel u max-xorb.**

Peress li Trudexa jinghata taht il-ġilda, l-ikel u x-xorb m'għandhomx jaffetwawh.

### **Tqala u Treddigh**

L-effetti ta' Trudexa fuq nisa tqal għadhom m'humix maghrufa, u għalhekk l-użu ta' Trudexa min-nisa tqal m'huwix irrakomandat. Inti għandek tevita li tinqabad tqila u għandek tuża mezz ta' kontraċezzjoni adegwat waqt li tkun qiegħda tuża Trudexa u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Trudexa.

M'huwix maghruf jekk adalimumab jgħaddix fil-halib tas-sider.

Jekk inti qiegħda tredda', int għandek tieqaf tredda' matul it-trattament b'Trudexa u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Trudexa.

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

Trudexa m'għandux jaffetwa l-abilità tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Trudexa**

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) kull doża, jiġifieri, huwa prattikament "mingħajr sodju."

## **3. KIF GHANDEK TUŻA TRUDEXA**

Dejjem għandek tiehu Trudexa skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Trudexa jiġi injettat taht il-ġilda (użu għal taht il-ġilda). Id-doża li s-soltu tinghata għall-adulti b'artrite reumatika, artrite psorjatika u għal infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwaxxlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) hija 40 mg adalimumab bħala doża waħda ġimgha iva u ġimgha le. Id-dożaġġ li jinghata s-soltu għall-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) huwa ta' 80 mg f' ġimgha 0 segwit b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le li jnibew minn ġimgha 2. F'każi fejn ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża ta' 160 mg f' ġimgha 0 (bħala 4 injezzjonijiet f' ġurnata waħda jew 2 injezzjonijiet kull ġurnata għal jumejn konsekuttivi), 80 mg (2 injezzjonijiet) f' ġimgha 2, u wara dan 40 mg (injezzjoni waħda) ġimgha iva u ġimgha le. It-tabib tiegħek jista' jzidlek id-doża għal 40 mg kull ġimgha, u dan skond ir-rispons tiegħek għall-mediċina. Għandek tibqa' tinjetta Trudexa għaž-żmien li jkun qallek it-tabib tiegħek.

F' każ ta' artrite reumatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Trudexa. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate m'huwix adattat, Trudexa jista' jinghata waħdu.

Jekk inti tbat minn artrite reumatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mal-kura b'Trudexa, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull ġimgha.

### **Istruzzjonijiet għall-preparamenti u l-ġhotja ta' l-injezzjoni ta' Trudexa:**

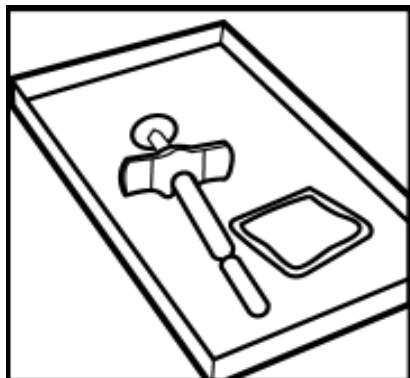
L-istruzzjonijiet segwenti jispjegaw kif Trudexa jiġi injettat. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass, pass magħhom. Inti se tiġi mgħallim mit-tabib tiegħek jew mill-assistent tiegħu/tagħha dwar it-teknika ta' kif tinjetta lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek qabel ma

inti tkun ċert li f'hejta kif tipprepara għall-, u tagħti l-injezzjoni. Wara tahrig xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek stess jew minn persuna oħra, per eżempju membru tal-familja jew xi ħabib/a.

Din l-injezzjoni m'għandhiex tiġi mħallta ma' xi mediċina oħra fl-istess siringa jew kunjett.

### 1) Il-preparazzjoni

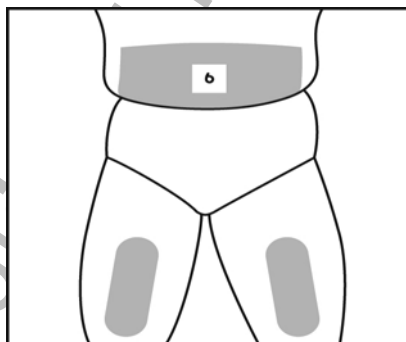
- Aħsel idejk sewwa
- Ipprepara dawn l-oġġetti li ġejjin fuq wiċċ nadif
  - o Siringa waħda ta' Trudexa għall-injezzjoni, mimlija għal-lest
  - o Kuxxinett wieħed bl-alkohol



- Iċċekja d-data ta' l-iskadenza fuq il-kunjett. Tużax il-prodott wara x-xahar u s-sena muriġa.

### 2) Biex tagħzel u tipprepara l-post fejn se tiehu l-injezzjoni

- Aghzel post fuq il-koxxa jew fuq l-istonku

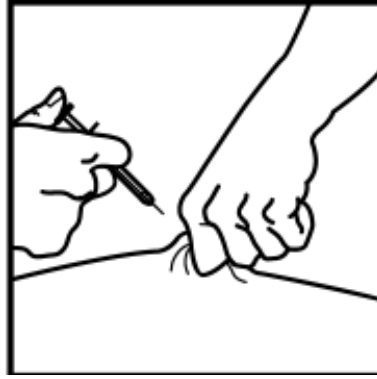


- Kull injezzjoni għida għandha tingħata f'post li jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mill-post fejn tkun ingħatat l-aħħar injezzjoni.
  - o Tinjettax f'post fejn il-ġilda hija hamra, imbenġla jew iebša. Dan jista' jfisser li hemm infezzjoni.
  - o Imsah, permezz ta' movimenti mdawra, il-post fejn ser tingħata l-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkohol li ssib fil-pakkett.
  - o Tergax tmiss din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

### 3) Biex tinjetta Trudexa

#### Biex tinjetta Trudexa

- THAWWADX is-siringa.
- Nehhi l-ghatu mis-siringa, u oqghod attent li ma tmissx il-labra jew li l-labra ma tmiss ma l-ebda wiċċ.
- B'id waħda, aqbad bil-mod il-partijiet tal-ġilda li ġew imnaddfa u zommhom sod



- Bl-id l-oħra, zomm is-siringa mgħawwġa f'angolu ta' 45° mal-ġilda, bin-naha fejn għandha l-gruvijiet 'il fuq.
- B'moviment wiehed qasir u mgħaġġel, imbotta l-labra kollha fil-ġilda
- Itlaq l-ewwel id minn mal-ġilda
- Imbotta l-plaġer biex tinjetta s-soluzzjoni – tista' tieħu minn 2 sa 5 sekondi biex titbattal is-siringa
- Meta is-siringa tiżvojta, nehhi l-labra minn ġol-ġilda, u oqghod attent li żżommha fl-istess angolu li żammejtha biex dahhalha
- Bis-saba' il-kbir ta' idejk, jew b'biċċa garża, aghfas il-post ta' l-injezzjoni għal 10 sekondi. Jista' johrogħlok ftit demm. Togħroxx il-post ta' l-injezzjoni. Jekk trid uża impjastru.

#### 4) Biex tarmi l-affarijiet li użajt

- Is-siringa ta' Trudexa m'għanda **QATT** terġa' tintuża. M'għandek **QATT** terġa' tlibbes l-għatu fuq il-labra
- Wara li tinjetta Trudexa, armi s-siringa użata immedjatament f'kontenitur speċjali, kif qallek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.
- Żomm dan il-kontenitur fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

#### Jekk tuża Trudexa aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Trudexa aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib tiegħek, inti għandek iċċempel lit-tabib tiegħek u tghidli li hadt aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

#### Jekk tinsa tieħu Trudexa

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina oħra, Trudexa jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn ħfief għal moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistgħu ifegġu sa mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament.

Għarraf lit-tabib tiegħek 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 tiehu n-nifs, biex tibla’;
- Qtugħ ta’ nifs meta tagħmel l-eżerċizzju jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn;
- Sinjali u sintomi li għandhom x’jaqsmu ma’ disturbu tad-demmi bħal deni persistenti, tbenġil, hrug ta’ demm, tkun pallidu.

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

- Sinjali ta’ infezzjoni bħal deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta’ mard, feriti, problemi tas-sniem, hrug waqt għamil ta’ l-awrina;
- Thossok dgħajjed jew għajjed;
- Soghla;
- Tnemnim;
- Tirzih;
- Tara doppju;
- Dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn.

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta’ l-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li ġew osservati b’Trudexa:

Komuni hafna ( $\geq 1/10$  pazjent):

- reazzjonijiet fil-post ta’ l-injezzjoni (li jinkludu uġiġ, nefha, ħmura jew ħakk).

Komuni ( $\geq 1/100$  u  $< 1/10$  pazjent):

- infezzjonijiet fin-naha t’ isfel tas-sistema respiratorja (bħal bronkite, pnemonja);
- infezzjonijiet fin-naha ta’ fuq tas-sistema respiratorja (li jinkludu rih, flisjoni, infezzjoni fis-sinus);
- infezzjoni fis-sistema urinarja, infafet kiesha, hrug ta’ Sant’Antnin;
- sturdament, li jinkludi vertigo, uġiġ ta’ ras;
- infjammazzjoni fl-għajnejn;
- soghla, uġiġ fil-grizmejn;
- nawseja, dijarea, uġiġ addominali, ulċeri fil-halq;
- zieda fl-enżimi tal-fwied;
- raxx, ħakk, taqa’ x-xagħar;
- għeja kbira;
- deni.

Mhux komuni ( $\geq 1/1000$  u  $< 1/100$  pazjent):

- infezzjonijiet serji (bħal fil-pene [avvelenament tad-demmi]), infezzjoni fil-ġogi, infezzjonijiet tal-fungu;
- felul fil-ġilda;
- anemija, għadd baxx ta’ ċelluli bojod fid-demmi;
- reazzjonijiet allergiċi;
- zieda fil-valuri tal-lipidi, disturbu fl-aptit;
- ansjetà, depressjoni, thossok bi nġas u diffikultà biex torqod;
- disturbu fin-nervituri (bħal sklerosi multipla u infjammazzjoni fin-nervituri ta’ l-għajnejn), disturbu tat-togħma;
- disturbu tal-vista;
- skonfort fil-widnejn;
- sensazzjoni ta’ taħbit mgħaġġel tal-qalb, pressjoni għolja tad-demmi;
- azzma, qtugħ ta’ nifs;
- sintomi addominali (bħal rimettar, indigestjoni, stitikezza), hrug ta’ demmi mir-rektum;
- disturbu fil-ġilda (bħal psorjasi, ekzema jew infezzjonijiet), raxx li jqabbdek il-ħakk, dewmien biex ifiqu l-feriti;
- dgħufija tal-muskoli;
- dirstubi fis-sistema urinarja (bħal demmi fl-awrina, tagħmel l-awrina aktar frekwentament);

- zieda fil-hruġ ta' demm tal-mestrwazzjoni;
- sintomi li jixbħu lil dawg ta' l-influenza, uġiġħ fis-sider, nefħa fis-saqajn.

Rari (< 1/1000)

- glawkoma;
- kanċer tal-gilda;
- distrubi fit-tirojde;
- proteina fl-awrina.

Effetti sekondarji oħra li ġew osservati f'pazjenti li jieħdu Trudexa: tuberkulosi u infezzjonijiet opportunistiċi oħra (infezzjonijiet li jiġu kkawżati meta r-reżistenza għall-mard tiddgħajef); mard tal-pulmun.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

## 5. KIF TAHŻEN TRUDEXA

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax is-siringa ta' Trudexa mimlija għal-lest wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta/il-folja/il-pakkett wara JIS: Id-Data ta' skadenza tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigġ (2°C - 8°C). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra. Tagħmlux fil-friza.

## 6. AKTAR TAGHRIF

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.8 ml.

### X'fih Trudexa:

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

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

### Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:

Is-siringa ta' Trudexa mimlija għal-lest hi siringa tal-ħġieġ li fiha soluzzjoni ta' adalimumab. Kull pakkett ikun fih 1, 2, 4 jew 6 siringi mimlijin għal-lest għall-użu mill-pazjent b'kuxxinett bl-alkohol 1 (wiehed), 2, 4 jew 6, rispettivament. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

Trudexa jista' tinxtara ukoll bħala kunjett jew pinna mimlija għal-lest.

### Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u l-Manifattur:

#### Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

## II-Manifattur

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D – 65205 Wiesbaden  
Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

### **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище № 45  
София 1504  
Тел.: + 359 2 846 8429

### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta.  
Tel: + 356 22983201

### **Danmark**

**Abbott Laboratories A/S**  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

### **Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

### **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

### **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti  
Tel: + 371 7605580

### **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

### **Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλμπος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

### **Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

**España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

**France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

**Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL – Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

**Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, n° 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

**România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

**Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna

**United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road  
Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

## **Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}**

### **FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA**

**Trudexa 40 mg** soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mgħottija  
Adalimumab

#### **Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel tinghata Trudexa u waqt il-kura b' Trudexa. Żomm il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent flimkien mal-fuljett ta' tagħrif.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f' dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Trudexa u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Trudexa
3. Kif għandek tuża Trudexa
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Trudexa
6. Aktar tagħrif

#### **1. X'INHUM TRUDEXA U GħALXIEX JINTUŻA**

Trudexa huwa intenzjonat għall-kura ta' l-artrite reumatika, artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*). Hija medicina li tnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni ta' dan il-mard. Is-sustanza attiva, adalimumab, hija anti-korp uman monoklonali magħmul minn ċelluli kkulturati. L-anti-korpi monoklonali huma proteini li jagħrfu lil u jehlu ma' proteini uniċi oħra. Adalimumab jehel ma' proteina speċifika (fattur tan-nekrosi tat-tumur jew TNF $\alpha$ ), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju bħal artrite reumatika, artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

##### **Artrite reumatika**

L-artrite reumatika hi marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti tbat minn artrite reumatika attiva li hi minn moderata sa severa, tista' għall-ewwel tinghata medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tinghata Trudexa għall-kura ta' l-artrite reumatika.

Trudexa jista' ukoll jintuża għall-kura ta' l-artrite reumatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma tkun inghatat kura b' methotrexate qabel.

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

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

##### **Artrite Psorjatika**

L-artrite psorjatika hija infjammazzjoni tal-ġogi assoċjata mal-psorajizi.

## Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

L-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) hija marda infjammatorja ta' l-ispina. Jekk inti għandek infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), tinghata għall-ewwel mediċini ohra. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Trudexa biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

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

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal-parti tal-gisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Jekk inti tbat i mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), inti tinghata l-ewwel mediċini ohra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Trudexa biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

## **2. QABEL MA TUŻA TRUDEXA**

### **Tużax Trudexa**

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal adalimumab jew sustanzi ohra ta' Trudexa.
- Jekk għandek infezzjoni severa, inkluż tuberkułosi attiva (ara "Ogħhod attent hafna b'Trudexa"). Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-sniien.
- Jekk inti tbat minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Ogħhod attent hafna b'Trudexa").

### **Ogħhod attent hafna b'Trudexa**

- Jekk inti tesperjenza reazzjonijiet allergiċi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Trudexa, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament.
- L-għatu tal-labra tas-siringa fih lastku naturali (*latex*). Dan jista' jikkaguna reazzjonijiet allergiċi severi f'pazjenti li huma sensittivi għal-*latex*. Pazjenti li jafu li għandhom sensitività għal-*latex* għandhom ikunu avżati biex jevitaw li jmissu l-għatu ta' għewwa.
- Jekk għandek infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-rigel) kellek lit-tabib tiegħek qabel tibda Trudexa. Jekk għandek xi dubju, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Trudexa, jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment, inkluż infezzjonijiet serji, tuberkułosi, infezzjonijiet opportunistiċi u sepsis li, f'każi rari, jistghu ipogħu l-hajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-sniien.
- Peress illi għew irrappurtati każi ta' tuberkułosi f'pazjenti kkurati b'Trudexa, qabel tibda Trudexa, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkułosi. Dan jinkludi storja medika fid-dettal, *X-ray* tas-sider u test tat-tuberkułina. It-tweqqi ta' dawn it-testijiet għandu jiġi mnizzel fuq il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent. Huwa importanti hafna li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkułosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkułosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkułosi (soghla persistenti, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' kwiet fil-gisem, deni hafif), jew titfaċċa xi infezzjoni ohra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

- Gharraf lit-tabib tieghek f'kaz illi inti ghandek storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbdok minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk int iġġorr il-virus ta' l-epatite B (HBV), jekk ghandek HBV attiv jew jekk taħseb li ghandek riskju li jaqbdok l-HBV, gharraf lit-tabib tieghek. Trudexa jista' jikkaguna riattivazzjoni ta' HBV f'pazjenti li jgħorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tiehu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni ta' l-HBV tista' tpoġġilek haġtek fil-periklu.
- Jekk inti se tagħmel xi operazzjoni jew se tgħamel xi *intervent* tas-snien, jekk jogħġbok gharraf lit-tabib tieghek li inti qiegħed tiehu Trudexa.
- Jekk inti tbat minn sklerosi multipla, it-tabib tieghek għandu jiddeċiedi jekk inti ghandekx tirċievi Trudexa.
- Ċerti tilqim m'għandhomx jingħataw waqt li jkun qiegħed jingħata Trudexa. Jekk jogħġbok iċċekkja mat-tabib tieghek qabel ma tiehu xi tilqim.
- Jekk tbat minn insuffiċjenza moderata tal-qalb u qiegħed tingħata l-kura b'Trudexa, l-istat ta' l-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tieghek. Huwa importanti illi inti tghid lit-tabib tieghek jekk inti kellek jew ghandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda, jew jiġġravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti ghandek tikkuntatja lit-tabib tieghek immedjatament.
- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm li jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-hrug tad-demm. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tibda titbengel faċilment jew jorogħlok id-demm faċilment, jew tkun pallidu hafna, ċempel lit-tabib tieghek immedjatament. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.
- Kien hemm każi rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti li jiehdu Trudexa jew mediċini oħra li jimblukaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika, u li jissejjah limfoma. Jekk tiehu Trudexa, ir-riskju jista' jiżdied. Barra minn hekk, f'pazjenti li jiehdu Trudexa, ġew osservati każi rari hafna ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma.
- Tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, ġew irrappurtati f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjah mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNF. Jekk inti tbat minn COPD, jew tpejjep hafna, inti ghandek tiddiskuti mat-tabib tieghek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

### Meta tuża mediċini oħra

Trudexa jista' jittiehed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' aġenti anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġh, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew haġt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

M'għandekx tiehu Trudexa ma' mediċini li fihom is-sustanza attiva anakinra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tieghek.

### **Meta tuża Trudexa ma' l-ikel u max-xorb.**

Peress li Trudexa jinghata taht il-gilda, l-ikel u x-xorb m'għandhomx jaffetwawh.

### **Tqala u Treddigh**

L-effetti ta' Trudexa fuq nisa tqal għadhom m'humieq maghrufa, u għalhekk l-użu ta' Trudexa min-nisa tqal m'huwiex irrakomandat. Inti għandek tevita li tinqabad tqila u għandek tuża mezz ta' kontraċezzjoni adegwat waqt li tkun qiegħda tuża Trudexa u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Trudexa.

M'huwiex magħruf jekk adalimumab jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Jekk inti qiegħda tredda', int għandek tieqaf tredda' matul it-trattament b'Trudexa u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Trudexa.

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

Trudexa m'għandux jaffetwa l-abilità tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

### **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Trudexa**

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) kull doża, jiġifieri, huwa prattikament "mingħajr sodju."

## **3. KIF GHANDEK TUŻA TRUDEXA**

Dejjem għandek tiehu Trudexa skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Trudexa jiġi injettat taht il-gilda (użu għal taht il-gilda). Id-doża li s-soltu tinghata għall-adulti b'artrite reumatika, artrite psorjatika u għal infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) hija 40 mg adalimumab bħala doża waħda gimgħa iva u gimgħa le. Id-dożagġ li jinghata s-soltu għall-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) huwa ta' 80 mg f'gimgħa 0 segwit b'40 mg gimgħa iva u gimgħa le li jimbew minn gimgħa 2. F'każi fejn ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħagġel, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża ta' 160 mg f'gimgħa 0 (bħala 4 injezzjonijiet f'gurnata waħda jew 2 injezzjonijiet kull gurnata għal jumejn konsekuttivi), 80 mg (2 injezzjonijiet) f'gimgħa 2, u wara dan 40 mg (injezzjoni waħda) gimgħa iva u gimgħa le. It-tabib tiegħek jista' jzidlek id-doża għal 40 mg kull gimgħa, u dan skond ir-rispons tiegħek għall-mediċina. Għandek tibqa' tinjetta Trudexa għaž-żmien li jkun qallek it-tabib tiegħek.

F'każ ta' artrite reumatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Trudexa. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate m'huwiex adattat, Trudexa jista' jinghata waħdu.

Jekk inti tbat i minn artrite reumatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mal-kura b'Trudexa, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull gimgħa.

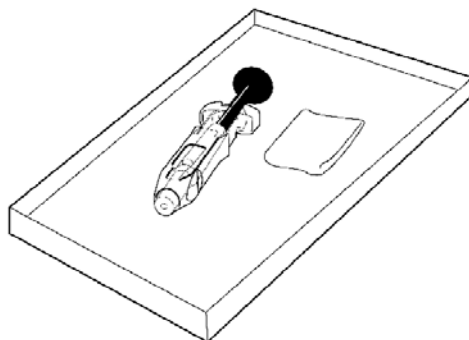
### **Istruzzjonijiet għall-preparamenti u l-ghotja ta' l-injezzjoni ta' Trudexa:**

L-istruzzjonijiet segwenti jispjegaw kif Trudexa jiġi injettat. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass, pass magħhom. Inti se tiġi mgħallim mit-tabib tiegħek jew mill-assistent tiegħu/tagħha dwar it-teknika ta' kif tinjetta lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek qabel ma inti tkun ċert li fhimt kif tipprepara għall-, u tagħti l-injezzjoni. Wara tahrig xieraq, l-injezzjoni tista' tinghata minnek stess jew minn persuna oħra, per eżempju membru tal-familja jew xi ħabib/a.

Din l-injezzjoni m'għandhiex tiġi mħallta ma' xi mediċina oħra fl-istess siringa jew kunjett.

### 1) Il-preparazzjoni

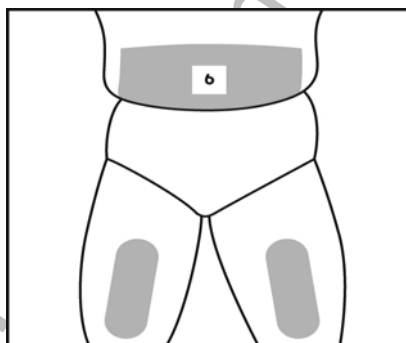
- Aħsel idejk sewwa
- Ipprepara dawn l-oġġetti li ġejjin fuq wiċċ nadif
  - o Siringa waħda ta' Trudexa għall-injezzjoni, mimlija għal-lest
  - o Kuxxinett wieħed bl-alkoħol



- Iċċekja d-data ta' l-iskadenza fuq il-kunjett. Tużax il-prodott wara x-xahar u s-sena muriġa.

### 2) Biex tagħzel u ttipprepara l-post fejn se tiehu l-injezzjoni

- Aghzel post fuq il-koxxa jew fuq l-istonku



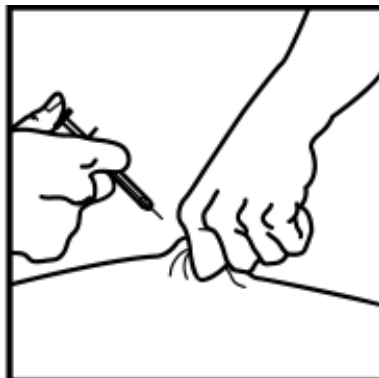
- Kull injezzjoni għida għandha tingħata f'post li jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mill-post fejn tkun ingħatat l-aħħar injezzjoni.
  - o Tinjettax f'post fejn il-ġilda hija hamra, imbengla jew iebsa. Dan jista' jfisser li hemm infezzjoni.
  - o Imsah, permezz ta' movimenti mdawra, il-post fejn ser tingħata l-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkoħol li ssib fil-pakkett.
  - o Tergax tmiss din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.

### 3) Biex tinjetta Trudexa

#### Biex tinjetta Trudexa

- THAWWADX is-siringa.
- Nehhi l-ghatu mis-siringa, u oqgħod attent li ma tmissx il-labra jew li l-labra ma tmiss ma l-ebda wiċċ.

- B'id wahda, aqbad bil-mod il-partijiet tal-ġilda li ġew imnaddfa u zommhom sod



- Bl-id l-oħra, zomm is-siringa mgħawwġa f'angolu ta' 45° mal-ġilda, bin-naħa fejn għandha l-gruvijiet 'il fuq.
- B'moviment wieħed qasir u mgħaġġel, imbotta l-labra kollha fil-ġilda
- Itlaq l-ewwel id minn mal-ġilda
- Imbotta l-planger biex tinjetta s-soluzzjoni – tista' tiehu minn 2 sa 5 sekondi biex titbattal is-siringa
- Meta is-siringa tiżvojta, neħhi l-labra minn ġol-ġilda, u oqghod attent li żżommha fl-istess angolu li żammejtha biex dahhalha
- Żomm is-siringa f'id wahda, u bl-id l-oħra żerżaq il-kappa protettiva ta' barra fuq il-labra mikxufa sakemm tinzel f'postha
- Bis-saba' il-kbir ta' idejk, jew b'biċċa garża, aghfas il-post ta' l-injezzjoni għal 10 sekondi. Jista' johroġlok ftit demm. Togħroxx il-post ta' l-injezzjoni. Jekk trid uża impjastru.

#### 4) Biex tarmi l-affarijiet li użajt

- Is-siringa ta' Trudexa m'għanda **QATT** terġa' tintuża. M'għandek **QATT** terġa' tlibbes l-ġhatu fuq il-labra
- Wara li tinjetta Trudexa, armi s-siringa użata immedjatament f'kontenitur speċjali, kif qallek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.
- Żomm dan il-kontenitur fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

#### Jekk tuża Trudexa aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Trudexa aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib tiegħek, inti għandek iċċempel lit-tabib tiegħek u tgħidlu li haċt aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-mediċina, anke jekk ikunu vojta.

#### Jekk tinsa tiehu Trudexa

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina oħra, Trudexa jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn ħfief għal moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistgħu ifeġġu sa mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament.

Gharraf lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- Raxx sever, urtikarja jew sinjali ohra ta' reazzjoni allergika;
- Nefha fil-wieċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- Diffikultà biex tiehu n-nifs, biex tibla';
- Qtuġh ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn;
- Sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma'disturbi tad-demm bħal deni persistenti, tbenġil, hruġ ta' demm, tkun pallidu.

Gharraf lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- Sinjali ta' infezzjoni bħal deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, feriti, problemi tas-sniien, hruq waqt għamil ta' l-awrina;
- Thossok dghajjef jew ghajjen;
- Soghla;
- Tnemnim;
- Tirzih;
- Tara doppju;
- Dghufija fl-idejn jew fir-riglejn.

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali ta' l-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li ġew osservati b'Trudexa:

Komuni hafna ( $\geq 1/10$  pazjent):

- reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (li jinkludu uġigh, nefha, hmura jew ħakk).

Komuni ( $\geq 1/100$  u  $< 1/10$  pazjent):

- infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tas-sistema respiratorja (bħal bronkite, pnemonja);
- infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja (li jinkludu riħ, flisjoni, infezzjoni fis-sinus);
- infezzjoni fis-sistema urinarja, infafet kiesha, hruq ta' Sant'Antnin;
- sturdament, li jinkludi vertigo, uġigh ta' ras;
- infjammazzjoni fl-ghajnejn;
- soghla, uġigh fil-grizmejn;
- nawseja, dijarea, uġigh addominali, ulċeri fil-ħalq;
- zieda fl-enżimi tal-fwied;
- raxx, ħakk, taqa' x-xagħar;
- gheja kbira;
- deni.

Mhux komuni ( $\geq 1/1000$  u  $< 1/100$  pazjent):

- infezzjonijiet serji (bħal fil-pene [avvelenament tad-demm]), infezzjoni fil-ġogi, infezzjonijiet tal-fungu;
- felul fil-gilda;
- anemija, għadd baxx taċ-ċelluli bojod fid-demm;
- reazzjonijiet allergiċi;
- zieda fil-valuri tal-lipidi, disturbi fl-aptit;
- ansjetà, depressjoni, thossok bi nġhas u diffikultà biex torqod;
- disturbi fin-nervituri (bħal sklerosi multipla u infjammazzjoni fin-nervituri ta' l-ghajnejn), disturbi tat-togħma;
- disturbi tal-vista;
- skonfort fil-widnejn;
- sensazzjoni ta' tahbit mgħaġġel tal-qalb, pressjoni għolja tad-demm;
- azzma, qtuġh ta' nifs;
- sintomi addominali (bħal rimettar, indigestjoni, stitikezza), hruġ ta' demm mir-rektum;

- disturbi fil-ġilda (bħal psorjasi, ekżema jew infezzjonijiet), raxx li jqabbdek il-hakk, dewmien biex ifiqu l-feriti;
- dgħufija tal-muskoli;
- dirstubi fis-sistema urinaria (bħal demm fl-awrina, tagħmel l-awrina aktar frekwentament);
- zieda fil-ħruġ ta' demm tal-mestrawwżżjoni;
- sintomi li jixbħu lil dawg ta' l-influenza, uġiġħ fis-sider, nefħa fis-saqajn.

Rari (< 1/1000)

- glawkoma;
- kanċer tal-ġilda;
- distrubi fit-tirojde;
- proteina fl-awrina.

Effetti sekondarji ohra li ġew osservati f'pazjenti li jiehdu Trudexa: tuberkulosi u infezzjonijiet opportunistiċi ohra (infezzjonijiet li jiġu kkawżati meta r-reżistenza għall-mard tiddgħajjef); mard tal-pulmun.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 5. KIF TAĦŻEN TRUDEXA

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhix mit-tfal.

Tużax is-siringa ta' Trudexa mimlija għal-lest wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta/il-folja/il-pakkett wara JIS: Id-Data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi frigg (2°C - 8°C). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra. Tagħmlux fil-friza.

## 6. AKTAR TAGHRIF

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.8 ml.

### X'fih Trudexa:

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

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

### Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:

Is-siringa ta' Trudexa mimlija għal-lest hi siringa tal-ħġieġ bil-labra mgħottija, li fiha soluzzjoni ta' adalimumab. Kull pakkett ikun fih siringa wahda mimlija għal-lest, bil-labra mgħottija għall-użu fl-isptarijiet jew biex jingħata minn persuna kwalifikata, b'kuxxinett wiehed bl-alkohol.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali. Trudexa jista' tinxtara ukoll bħala kunjett jew pinna mimlija għal-lest.

### Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u l-Manifattur:

#### Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni

Abbott Laboratories Ltd

Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

## **II-Manifattur**

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D – 65205 Wiesbaden  
Germanja

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

### **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

### **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище № 45  
София 1504  
Тел.: + 359 2 846 8429

### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta.  
Tel: + 356 22983201

### **Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

### **Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

### **Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

### **Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

### **Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīta  
Lāti  
Tel: + 371 7605580

### **Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

### **Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512

### **Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41

GR 174 56 Άλιμος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

#### **España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

#### **France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

#### **Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL – Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

#### **Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

#### **Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

#### **Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

#### **Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia

PL-02-672 Warszawa  
Tel.: + 48 22 606-10-50

#### **Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

#### **România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

#### **Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

#### **Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

#### **Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B  
FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

#### **Sverige**

Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

#### **United Kingdom**

Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road  
Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

Tel: + 371 7605580

**Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f' {XX/SSSS}**

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

## FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNHA

**Trudexa** Pinna mimlija ghal-lest 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest  
Adalimumab

### Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel tinghata Trudexa u waqt il-kura b' Trudexa. Żomm il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent flimkien mal-fuljett ta' tagħrif.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. TAGHTIHIEX lil persuni oħra. Tista' tagħmilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humienx imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Trudexa u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Trudexa
3. Kif għandek tuża Trudexa
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Trudexa
6. Aktar tagħrif

## 1. X'INHUM TRUDEXA U GħALXIEX JINTUŻA

Trudexa huwa intenzjonat għall-kura ta' l-artrite reumatika, artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*). Hija medicina li tnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni ta' dan il-mard. Is-sustanza attiva, adalimumab, hija anti-korp uman monoklonali magħmul minn ċelluli kkulturati. L-anti-korpi monoklonali huma proteini li jagħrfu lil u jehlu ma' proteini uniċi oħra. Adalimumab jehel ma' proteina speċifika (fattur tan-nekrosi tat-tumur jew TNF $\alpha$ ), li tinsab f'livelli aktar għolja f'mard infjammatorju bħal artrite reumatika, artrite psorjatika u infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwawhlu flimkien (*ankylosing spondylitis*).

### Artrite reumatika

L-artrite reumatika hi marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti tbat minn artrite reumatika attiva li hi minn moderata sa severa, tista' għall-ewwel tinghata medicini oħra li jaffetwaw il-proċess tal-mard, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-medicini, inti tinghata Trudexa għall-kura ta' l-artrite reumatika.

Trudexa jista' ukoll jintuża għall-kura ta' l-artrite reumatika attiva u progressiva severa, mingħajr ma tkun inghatat kura b' methotrexate qabel.

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

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

### Artrite Psorjatika

L-artrite psorjatika hija infjammazzjoni tal-ġogi assoċjata mal-psorajizi.

## Infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*)

L-infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) hija marda infjammatorja ta' l-ispina. Jekk inti għandek infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), tinghata għall-ewwel mediċini oħra. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Trudexa biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

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

Il-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) hija marda infjammatorja tal-parti tal-gisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Jekk inti tbat i mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), inti tinghata l-ewwel mediċini oħra. Jekk ma jkollokx rispons tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Trudexa biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

## **2. QABEL MA TUŻA TRUDEXA**

### **Tużax Trudexa**

- Jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal adalimumab jew sustanzi oħra ta' Trudexa.
- Jekk għandek infezzjoni severa, inkluż tuberkułosi attiva (ara "Ogħhod attent hafna b'Trudexa"). Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-snien.
- Jekk inti tbat minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Ogħhod attent hafna b'Trudexa").

### **Ogħhod attent hafna b'Trudexa**

- Jekk inti tesperjenza reazzjonijiet allergiċi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Trudexa, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament.
- L-għatu tal-labra tas-siringa fih lastku naturali (*latex*). Dan jista' jikkaguna reazzjonijiet allergiċi severi f'pazjenti li huma sensittivi għal-*latex*. Pazjenti li jafu li għandhom sensittività għal-*latex* għandhom ikunu avżati biex jevitaw li jmissu l-għatu ta' gewwa.
- Jekk għandek infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-rigell) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Trudexa. Jekk għandek xi dubju, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi l-kura b'Trudexa, jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment, inkluż infezzjonijiet serji, tuberkułosi, infezzjonijiet opportunistiċi u sepsis li, f'każi rari, jistghu ipogħu l-hajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-snien.
- Peress illi gew irrappurtati każi ta' tuberkułosi f'pazjenti kkurati b'Trudexa, qabel tibda Trudexa, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkułosi. Dan jinkludi storja medika fid-dettal, *X-ray* tas-sider u test tat-tuberkułina. It-twertiq ta' dawn it-testijiet għandu jigi mnizzel fuq il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent. Huwa importanti hafna li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek xi darba t-tuberkułosi, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkułosi. Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkułosi (soghla persistenti, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' kwiet fil-gisem, deni hafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

- Gharraf lit-tabib tieghek f'kaz illi inti ghandek storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbdok minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk int iġġorr il-virus ta' l-epatite B (HBV), jekk ghandek HBV attiv jew jekk taħseb li ghandek riskju li jaqbdok l-HBV, gharraf lit-tabib tieghek. Trudexa jista' jikkaguna riattivazzjoni ta' HBV f'pazjenti li jgħorru dan il-virus. F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tiehu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni ta' l-HBV tista' tpoġġilek haġtek fil-periklu.
- Jekk inti se tagħmel xi operazzjoni jew se tgħamel xi intervent tas-snien, jekk jogħġbok gharraf lit-tabib tieghek li inti qiegħed tiehu Trudexa.
- Jekk inti tbatu minn sklerosi multipla, it-tabib tieghek għandu jiddeċiedi jekk inti ghandekx tirċievi Trudexa.
- Ċerti tilqim m'għandhomx jingħataw waqt li jkun qiegħed jingħata Trudexa. Jekk jogħġbok iċċekkja mat-tabib tieghek qabel ma tiehu xi tilqim.
- Jekk tbatu minn insuffiċjenza moderata tal-qalb u qiegħed tingħata l-kura b'Trudexa, l-istat ta' l-insuffiċjenza ta' qalbek għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tieghek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tieghek jekk inti kellek jew ghandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda, jew jiġġravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti ghandek tikkuntatja lit-tabib tieghek immedjatament.
- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demmi li jgħinu lill-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demmi. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tibda titbengel faċilment jew jorogħlok id-demmi faċilment, jew tkun pallidu hafna, ċempel lit-tabib tieghek immedjatament. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura.
- Kien hemm każi rari hafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti li jiehdu Trudexa jew mediċini oħra li jimblukaw t-TNF. Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom kanċer li jaffetwa is-sistema limfatika, u li jissejjah limfoma. Jekk tiehu Trudexa, ir-riskju jista' jiżdied. Barra minn hekk, f'pazjenti li jiehdu Trudexa, ġew osservati każi rari hafna ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma.
- Tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, ġew irrappurtati f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjah mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNF. Jekk inti tbatu minn COPD, jew tpejjep hafna, inti ghandek tiddiskuti mat-tabib tieghek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

### **Meta tuża mediċini oħra**

Trudexa jista' jittiehed flimkien ma' methotrexate jew ċerti tipi ta' aġenti anti-rewmatiċi li jaffetwaw il-proċess tal-mard (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħata b' injezzjoni), steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġħ, li jinkludu mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew haġt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

M'għandekx tiehu Trudexa ma' mediċini li fihom is-sustanza attiva anakinra. Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tieghek.

## **Meta tuża Trudexa ma' l-ikel u max-xorb.**

Peress li Trudexa jinghata taht il-gilda, l-ikel u x-xorb m'għandhomx jaffetwawh.

## **Tqala u Treddigh**

L-effetti ta' Trudexa fuq nisa tqal għadhom m'humiex maghrufa, u għalhekk l-użu ta' Trudexa min-nisa tqal m'huwiex irrakomandat. Inti għandek tevita li tinqabad tqila u għandek tuża mezz ta' kontraċezzjoni adegwat waqt li tkun qiegħda tuża Trudexa u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Trudexa.

M'huwiex maghruf jekk adalimumab jgħaddix fil-halib tas-sider.

Jekk inti qiegħda tredda', int għandek tieqaf tredda' matul it-trattament b'Trudexa u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Trudexa.

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

Trudexa m'għandux jaffetwa l-abilità tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

## **Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Trudexa**

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) kull doża, jiġifieri, huwa prattikament "mingħajr sodju."

## **3. KIF GHANDEK TUŻA TRUDEXA**

Dejjem għandek tieħu Trudexa skond il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Trudexa jiġi injettat taht il-gilda (użu għal taht il-gilda). Id-doża li s-soltu tinghata għall-adulti b'artrite reumatika, artrite psorjatika u għal infjammazzjoni tal-vertebri li jirrizulta fil-vertebri jitwaxxlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) hija 40 mg adalimumab bħala doża waħda gimgħa iva u gimgħa le. Id-dożagġ li jinghata s-soltu għall-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) huwa ta' 80 mg f'gimgħa 0 segwit b'40 mg gimgħa iva u gimgħa le li jimbew minn gimgħa 2. F'każi fejn ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħagġel, it-tabib tiegħek jista' jagħtik doża ta' 160 mg f'gimgħa 0 (bħala 4 injezzjonijiet f'gurnata waħda jew 2 injezzjonijiet kull gurnata għal jumejn konsekuttivi), 80 mg (2 injezzjonijiet) f'gimgħa 2, u wara dan 40 mg (injezzjoni waħda) gimgħa iva u gimgħa le. It-tabib tiegħek jista' jzidlek id-doża għal 40 mg kull gimgħa, u dan skond ir-rispons tiegħek għall-mediċina. Għandek tibqa' tinjetta Trudexa għaž-żmien li jkun qallek it-tabib tiegħek.

F'każ ta' artrite reumatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Trudexa. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate m'huwiex adattat, Trudexa jista' jinghata waħdu.

Jekk inti tbat i minn artrite reumatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mal-kura b'Trudexa, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik 40 mg adalimumab kull gimgħa.

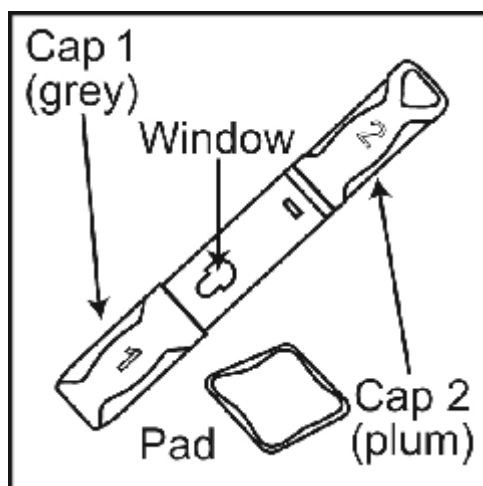
## **Biex tinjetta lilek innifsek**

L-istruzzjonijiet segwenti jispjegaw kif tinjetta lilek innifsek b'Trudexa bil-pinna mimlija għal-lest. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass, pass magħhom. Inti se tiġi mgħallim mit-tabib tiegħek jew mill-assistent tiegħu/tagħha dwar it-teknika ta' kif tinjetta lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek qabel ma inti tkun ċert li fhimt kif tipprepara għall-, u tagħti l-injezzjoni. Wara tahrig xieraq, l-injezzjoni tista' tinghata minnek stess jew minn persuna oħra, per eżempju membru tal-familja jew xi ħabib/a.

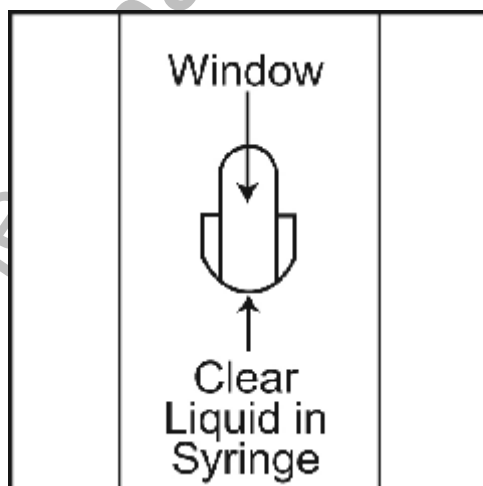
### X'ghandi naghmel qabel ma ninjetta lili nnifsi taht il-ġilda b'Trudexa?

1. Aħsel idejk sewwa.
2. Mill-frigġ, hu trej wiehed tad-doża mimli b'pinna ta' Trudexa mimlija għal-lest.
3. Thawwadx jew twaqqax il-pinna mimlija għal-lest.
4. Poġġi dawn l-affarijiet li ġejjin fuq wiċċ nadif.

- o Pinna waħda ta' Trudexa mimlija għal-lest
- o Kuxxinett wiehed bl-alkoħol

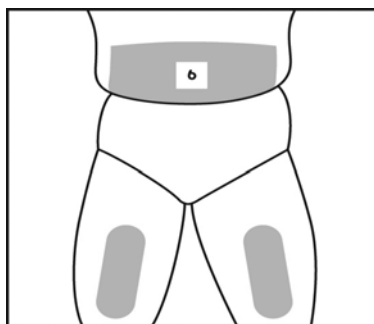


5. Iċċekja d-data ta' l-iskadenza fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest (JIS:). Tużax il-prodott wara x-xahar u s-sena muriġa.
6. Żomm il-pinna mimlija għal-lest bl-ġhatu l-griz (immarkat '1') iħares 'il fuq. Iċċekja d-dehra tas-soluzzjoni Trudexa mit-twieqi tal-ġnub tal-pinna mimlija għal-lest. Din għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Jekk tkun imċajpra jew tkun bidlet il-kulur jew ikollha xi biċċiet irqaq jew partiċelli fiha, tużahix. Tużax pinna mimlija għal-lest li tkun iffriżata jew li tkun thalliet f'xemx diretta fuqha.



### Fejn għandi nagħti l-injezzjoni?

1. Aghżel post fuq in-naħa ta' fuq tal-koxxa jew ta' l-istonku (ħlief il-parti ta' madwar iż-żokkra).



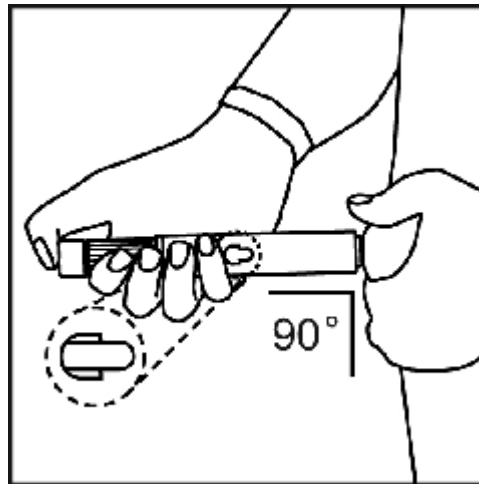
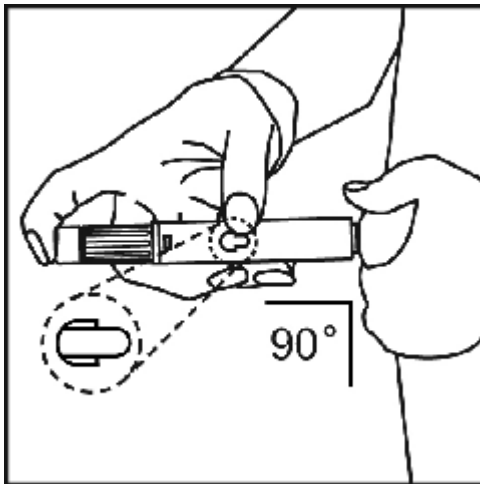
2. Biddel il-post ta' l-injezzjoni kull darba, biex inti ma jkollokx uġiġh fl-istess parti.
3. Kull injezzjoni ġdida għandha tingħata f'post li jkun mill-inqas 3 cm 'il bogħod mill-post fejn tkun ingħatat l-aħħar injezzjoni.

### Kif nagħti l-injezzjoni?

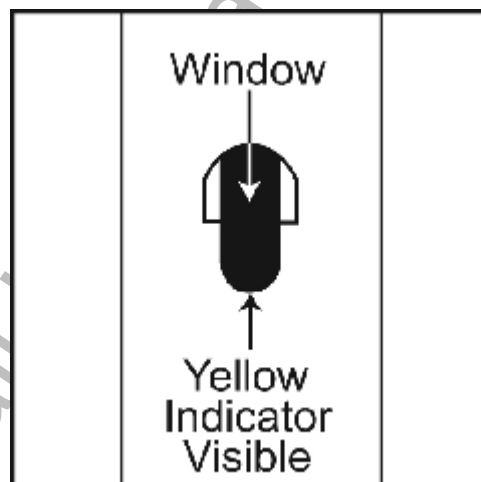
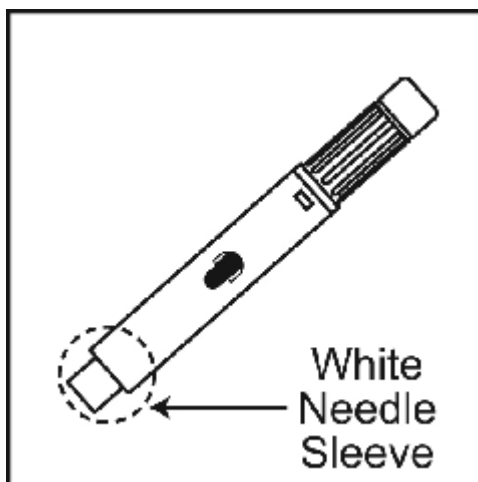
1. Imsaħ il-ġilda, permezz ta' movimenti mdawra, bil-kuxxinett bl-alkohol li ssib fil-pakkett. Tergax tmiss din il-parti qabel tagħti l-injezzjoni.
2. B'id waħda zomm il-pinna mimlija għal-lest bl-ghatu l-griz (1) ihares 'l isfel. Bl-id l-oħra, nehhi l-ghatu l-griz (1) u armih. Ara li l-ghatu l-griz iż-żgħir li jgħatti l-labra tas-siringa tneħħa ukoll ma' l-ghatu. Il-biċċa l-bajda li tgħatti l-labra issa tkun mikxufa. Tippruvax tmiss il-labra li jkun hemm fil-bettija. **TERGAX TLIBBES L-GHATU** għax tista' tagħmel hsara lil-labra.
3. Nehhi l-ghatu tas-sigurtà ta' kulur l-ghanbaqra (immarkat '2') biex tikxef il-buttuna ta' kulur l-ghanbaqra li tattiva, u li qiegħda fuq nett. Il-pinna mimlija għal-lest hija lesta għall-użu. Sakemm issib il-pożizzjoni t-tajba, tafasx il-buttuna ta' kulur l-ghanbaqra li tattiva, għax inkella tohroġ il-medikazzjoni. **TERGAX TLIBBES L-GHATU, għax dan jista' jikkawża l-hruġ tal-medikazzjoni mill-unità.**

### Biex tagħti l-injezzjoni

1. Bl-id il-vojtja, aqbad bil-mod parti kbira mhux hażin mill-ġilda li int tkun naddaft fil-post ta' fejn tkun se tingħata l-injezzjoni, u zommha sod (ara hawn taht).
2. Poġġi t-tarf l-abjad tal-pinna mimlija għal-lest f'angolu rett (90 grad) mill-ġilda, biex inti tkun tista' tara t-tieqa.
3. Zomm il-bettija tal-pinna mimlija għal-lest, u aghfas ftit 'l isfel fuq il-post fejn se tingħata l-injezzjoni (zommha f'postha mingħajr ma ċċaqlaqha).
4. Kif inti tkun lest biex tagħti l-injezzjoni, bis-suba' l-werrej jew il-kbir, aghfas il-buttuna ta' kulur l-ghanbaqra li tinsab fuq nett (ara hawn taht). Hekk kif il-labra tkun mehlusa, inti tisma' 'klick', u thoss tingħata żgħira kif il-labra tidhol.
5. Ibqa' aghfas u kompli zomm il-pinna mimlija għal-lest f'postha bi pressjoni kostanti għal bejn wiehied u iehor **10 sekondi biex tkun żgur illi l-injezzjoni ingħatat kollha.** Tneħħix il-pinna mimlija għal-lest waqt li tkun qiegħda tingħata l-injezzjoni.



6. Waqt li tkun qiegħda tingħata l-injezzjoni, fit-twieqi ta' l-injezzjoni, inti tibda tara sinjal isfar jiċċaqlaq. L-injezzjoni tkun kompleta meta s-sinjal l-isfar jieqaf jiċċaqlaq.
7. Tella' l-pinna mimlija għal-lest mill-post ta' l-injezzjoni. Il-biċċa l-bajda li tghatti l-labra tinżel fuq il-labra u tissakkar f'postha, fuq il-ponta tal-labra. Tippruvax tmiss il-labra. Il-biċċa l-bajda li tghatti l-labra qiegħda hemm biex tipproteġik milli tmiss il-labra.



8. Jista' jkun li inti tinnota taqtira demm fil-post ta' l-injezzjoni. Tista' tagħfas ballun tat-tajjar jew garża fuq il-post ta' l-injezzjoni għal 10 sekondi. Toghroxx il-post ta' l-injezzjoni.

#### **Biex tarmi l-affarijiet li użajt**

- Terġax tlibbes xi wiehed mill-ghotjin fuq il-pinna mimlija għal-lest.
- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest użata f'kontenitur speċjali immedjatament, kif qallek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.
- Żomm dan il-kontenitur fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Qatt tarmi l-pinen mimlijin għal-lest użati fit-tank taż-żibel fejn inti tarmi l-fdalijiet ta' kuljum.
- Uża l-pinna mimlija għal-lest għal injezzjoni wahda biss.

#### **Jekk tuża Trudexa aktar milli suppost**

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Trudexa aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib tiegħek, inti għandek iċċempel lit-tabib tiegħek u tghidlu li hadt aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-medicina, anke jekk ikunu vojta.

## Jekk tinsa tiehu Trudexa

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## 4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull mediċina oħra, Trudexa jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn hfiyf għal moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistghu jkunu serji u jirrikjedu l-kura. L-effetti sekondarji jistghu ifeggu sa mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- Raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allergika;
- Nefha fil-wiċċ, fl-idejn u fis-saqajn;
- Diffikultà biex tiehu n-nifs, biex tibra';
- Qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn;
- Sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbi tad-demm bhal deni persistenti, tbengil, ħruġ ta' demm, tkun pallidu.

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

- Sinjali ta' infezzjoni bhal deni, telqa tal-ġisem mingħajr l-ebda sinjali ta' mard, feriti, problemi tas-sniien, ħruq waqt għamil ta' l-awrina;
- Thossok dgħajjed jew għajjien;
- Sogħla;
- Tnemnim;
- Tirzih;
- Tara doppju;
- Dghufija fl-idejn jew fir-riglejn.

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistghu jkunu sinjali ta' l-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li ġew osservati b'Trudexa:

### Komuni (ħafna ( $\geq 1/10$ pazjent)):

- reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (li jinkludu uġiġħ, nefha, ħmura jew ħakk).

### Komuni ( $\geq 1/100$ u $< 1/10$ pazjent):

- infezzjonijiet fin-naha t'isfel tas-sistema respiratorja (bhal bronkite, pnemonja);
- infezzjonijiet fin-naha ta' fuq tas-sistema respiratorja (li jinkludu rih, flisjoni, infezzjoni fis-sinus);
- infezzjoni fis-sistema urinarja, infafet kiesha, ħruq ta' Sant'Antnin;
- sturdament, li jinkludi vertigo, uġiġħ ta' ras;
- infjammazzjoni fl-għajnejn;
- sogħla, uġiġħ fil-grizmejn;
- nawseja, dijarea, uġiġħ addominali, ulċeri fil-ħalq;
- žieda fl-eżimi tal-fwied;
- raxx, ħakk, taqa' x-xagħar;
- gheja kbira;
- deni.

### Mħux komuni ( $\geq 1/1000$ u $< 1/100$ pazjent):

- infezzjonijiet serji (bhal fil-pene [avvelenament tad-demmm]), infezzjoni fil-ġogi, infezzjonijiet tal-fungu;
- felul fil-ġilda;
- anemija, għadd baxx taċ-ċelluli bojod fid-demmm;
- reazzjonijiet allergiċi;
- zieda fil-valuri tal-lipidi, disturbi fl-aptit;
- ansjetà, depressjoni, thossok bi nġhas u diffikultà biex torqod;
- disturbi fin-nervituri (bhal sklerosi multipla u infjammazzjoni fin-nervituri ta' l-ghajnejn), disturbi tat-togħma;
- disturbi tal-vista;
- skonfort fil-widnejn;
- sensazzjoni ta' tahbit mġhaġġel tal-qalb, pressjoni għolja tad-demmm;
- azzma, qtugħ ta' nifs;
- sintomi addominali (bhal rimettar, indigestjoni, stitikezza), hrug ta' demmm mir-rektum;
- disturbi fil-ġilda (bhal psorjasi, ekzema jew infezzjonijiet), raxx li jqabbdek il-hakk, dewmien biex ifiqu l-feriti;
- dgħufija tal-muskoli;
- dirstubi fis-sistema urinarka (bhal demmm fl-awrina, tagħmel l-awrina aktar frekwentament);
- zieda fil-hrug ta' demmm tal-mestrwazzjoni;
- sintomi li jixbhu lil dawkk ta' l-influenza, uġiġh fis-sider, nefha fis-saqajn.

#### Rari (< 1/1000)

- glawkoma;
- kanċer tal-ġilda;
- distrubi fit-tirojde;
- proteina fl-awrina.

#### Effetti sekondarji ohra li ġew osservati f'pazjenti li jiehdu Trudexa:

tuberkulosi u infezzjonijiet opportunistiċi ohra (infezzjonijiet li jiġu kkawżati meta r-reżistenza għall-mard tiddgħajjef);  
mard tal-pulmun.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnotta xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **5. KIF TAHŻEN TRUDEXA**

Żommu fejn ma jintahaqx u ma jidhix mit-tfal.

Tużax il-pinna mimlija għal-lest ta' Trudexa wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta/il-folja/il-pakkett wara JIS. Id-Data ta' skadenza tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigg (2°C - 8°C). Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barrai. Tagħmlux fil-friza.

## **6. AKTAR TAGHRIF**

Trudexa 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.8 ml.

#### **X'fih Trudexa:**

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

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

### **Id-Dehra tal-prodott u d-daqs tal-pakkett:**

Il-pinna ta' Trudexa mimlija għal-lest hijia pinna ta' kulur griż u kulur l-għanbaqra, li tintuża darba biss, li fiha siringa tal-ħgieg b'Trudexa. Hemm żewġ għotjin – wieħed griż u mmarkat '1' u l-ieħor kulur l-għanbaqra u mmarkat '2'. Hemm tieqa fuq kull ġenb tal-pinna, li minnha tista' tara s-soluzzjoni Trudexa ta' ġos-siringa.

Il-pinna ta' Trudexa mimlija għal-lest tista' tinxtara f'pakketti ta' 1, 2, 4 jew 6 pinen mimlijin għal-lest. Kull pinna mimlija għal-lest tiġi b'kuxxinett wieħed bl-alkohol magħha. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali. Trudexa jista' tinxtara ukoll bħala kunjett jew siringa mimlija għal-lest.

### **Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u l-Manifattur:**

#### **Id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni**

Abbott Laboratories Ltd  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
Renju Unit

#### **Il-Manifattur**

Abbott Biotechnology Deutschland GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D – 65205 Wiesbaden  
Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Tél/Tel: + 32 10 475311

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Abbott SA  
Parc Scientifique  
Rue du Bosquet, 2  
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 475311

#### **България**

Т.П. Абот Лабораторис С.А.  
ул. Оборище № 45  
София 1504  
Тел.: + 359 2 846 8429

#### **Magyarország**

Abbott Laboratories (Magyarország) Kft.  
Teve u. 1/a-c.  
H-1139 Budapest  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### **Česká republika**

Abbott Laboratories s. r. o.  
Hadovka Office Park  
Evropská 2590/33d  
CZ-160 00 Praha 6  
Tel: + 420 267 292 111

#### **Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
79, Simpson Street,  
Marsa HMR 14,  
Malta.  
Tel: + 356 22983201

**Danmark**

Abbott Laboratories A/S  
Smakkedalen 6  
DK-2820 Gentofte  
Tlf: + 45 39 77-00-00

**Deutschland**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Tel: + 49 (0) 6122 58-0

**Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Riia  
Läti  
Tel: + 371 7605580

**Ελλάδα**

Abbott Laboratories (ΕΛΛΑΣ)Α.Β.Ε.Ε.  
Λεωφόρος Βουλιαγμένης 512  
GR 174 56 Άλμιος, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 0 9985-222

**España**

Abbott Laboratories, S.A.  
Avenida de Burgos, 91  
E-28050 Madrid  
Tel: + 34 9 1 337-5200

**France**

Abbott France  
10, rue d'Arcueil  
BP 90233  
F-94528 Rungis Cedex  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 25 00

**Ireland**

Abbott Laboratories, Ireland, Ltd  
4051 Kingswood Drive  
Citywest Business Campus  
IRL – Dublin 24,  
Tel: + 353 (0) 1 469-1500

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatún 2  
IS-210 Garðabær  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

Abbott SpA  
I-04010 Campoverde di Aprilia

**Nederland**

Abbott BV  
Siriusdreef 51  
NL-2132 WT Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 5544400

**Norge**

Abbott Norge AS  
PO Box 1, N-1330 Fornebu  
Martin Linges vei 25, N-1367 Snarøya  
Tlf: + 47 81 55 99 20

**Österreich**

Abbott Ges.m.b.H.  
Perfektastrasse 84A  
A-1230 Wien  
Tel: + 43 1 891-22

**Polska**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 41  
PL-02-672 Warszawa  
Tel: + 48 22 606-10-50

**Portugal**

Abbott Laboratórios, Lda.  
Estrada de Alfragide, nº 67  
Alfrapark, Edifício D,  
P-2610-008 Amadora  
Tel: + 351 (0) 21 472 7100

**România**

Abbott Laboratories S.A.  
Bucharest Business Park  
Șos. București-Ploiești 1A  
Corp B, etaj 3, sector 1  
013681 București  
Tel: +40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Dunajska 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (1) 43 22 322

**Slovenská republika**

Abbott Laboratories Slovakia s.r.o.  
Trnavská cesta 70  
SK-821 02 Bratislava 2  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

Abbott OY  
Pihatörmä 1A/Gårdsbrinken 1B

(Latina)  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**  
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Θεοτόκη 4B  
1055 Λευκωσία  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**  
Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Tel: + 371 7605580

**Lietuva**  
Abbott Laboratories Baltics  
Vienibas 87h  
LV-1004 Rīga  
Latvia  
Tel: + 371 7605580

FIN-02240 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4120

**Sverige**  
Abbott Scandinavia AB  
Box 509/Gårdsvägen 8  
S-169 29 Solna/S-169 70 Solna  
Tel: + 46 (0) 8 5465 67 00

**United Kingdom**  
Abbott Laboratories Ltd  
Abbott House  
Unit 2, Vanwall Road  
Vanwall Business Park  
Maidenhead  
Berkshire SL6 4XE - UK  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}**