

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar ħafna.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatika

Yuflyma flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għal:-

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

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

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

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ

Yuflyma meta jingħata flimkien ma' methotrexate huwa indikat għal-kura ta' artrite attiva idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, f' pazjenti li għandhom sentejn jew aktar, li ma kellhomx rispons kif

mistenni għal kura b' medicini anti-rewmatika li jaffettwaw il- proċess tal- mard (DMARDs, *disease-modifying anti-rheumatic drugs*). Yuflyma jista' jinghata waħdu f'każ ta' intolleranza għal methotrexate, jew f'każ li t-tkomplija tal-kura b'methotrexate ma tkunx tajba (għall-effikaċja ta' meta jinghata waħdu ara sezzjoni 5.1) Użu ta' Adalimumab ma giex studjat f'pazjenti li għandhom anqas minn sentejn.

Artrite relatata mal-entesite

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

Axial spondyloarthritis

Ankylosing spondylitis (AS)

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

Axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Yuflyma huwa indikat għall-kura ta' adulti li jbatu minn axial spondyloarthritis severa mingħajr evidenza radjografika ta' AS imma b'sinjali oġġettivi ta' infjammazzjoni minn CRP elevati u/jew MRI, li ma kellhomx rispons adegwat jew ma jittollerawx il-medicini antiinfjammatorji li mhumiex steroidi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Artrite psorjatika

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

Adalimumab intwera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi periferali kif imkejjel bl-X-ray fil-pazjenti b'sottotipi simmetriċi poliartikulari tal-marda (ara sezzjoni 5.1) u li jtejjeb il-funzjoni fiżika.

Psorijasi

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

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Il-marda Crohn (Crohn's disease)

Yuflyma huwa indikat għall-marda Crohn b'attività moderata sa severa, f'pazjenti adulti, li, minkejja terapija shiħa u adegwata li jkun ingħataw b'xi *corticosteroid* u/jew b'xi immunosoppressiv, xorta

ma kellhomx rispons; jew f'pazjenti li m'għandhomx tolleranza għal, jew li jkollhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal dawn it-terapiji.

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

Yuflyma huwa indikat għall-kura tal-marda Crohn (Crohn's disease) attiva minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin il-fuq) li ma kellhomx rispons kif mistenni għall-kura konvenzjonali inkluż terapija ta' nutrizzjoni primarja u kortikosteroidi u /jew immunomodulator, jew ma jittollerawx jew għandhom kontra-indikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

Kolite ulċerattiva

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

Kolite ulċerattiva pedjatrika

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

Uveite

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

Uveite pedjatrika

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-kura b'Yuflyma għanda tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanosi u fil-kura ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Yuflyma. L-oftalmologi huma avżati biex jikkonsultaw ma' speċjalist xieraq qabel ma jinbeda t-trattament b'Yuflyma (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti kkurati b'Yuflyma għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ xieraq fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Yuflyma jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li dan hu tajjeb għalihom, u jekk ikun hemm sorveljanza medika ta' wara t- kura skont il-bżonn.

Matul it-kura b'Yuflyma, terapiji oħra (eż., kortikosteroidi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Artrite rewmatika

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

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

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

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

Twaqqif tad-doża

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

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

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

Id-doża ta' Yuflyma rakkomandata pazjenti li jbatu minn infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwāhħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS u għal pazjenti li jbatu minn artrite psorjatika, hija ta' 40 mg adalimumab li tittiehed bħala doża waħda ġimgħa iva u ġimgħa le, permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

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

Psorijasi

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Ir-regimen tad-doża ta' Yuflyma rakkomandata għal pazjenti adulti b'suppurativa hidradenitis (HS) hija 160 mg inizjalment f'Jum 1 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti minn 80 mg żewġ

ġimghat wara f'Jum 15 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda). Ġimagħtejn wara (Jum 29) kompli ma' doża ta' 40 mg kull ġimgha jew 80 mg ġimgha iva u ġimgha le (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda). Antibijotiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Yuflyma jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża likwidu topiku antisetiku għall-ħasil fuq il-leżjonijiet SA tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Yuflyma.

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

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

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

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

Id-dożaġġ irrakkomandat biex tinbeda t- kura b'Yuflyma fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda *Crohn (Crohn's disease)* b'attività moderata sa severa, huwa ta' 80 mg f'Ġimgha 0 segwiti b'40 mg f'Ġimgha 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mġaġġel, dożaġġ ta' 160 mg f'Ġimgha 0 (mogħti bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew inkella bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kull ġurnata għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg f'Ġimgha 2 (mogħti bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), 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 oġġla .

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 jiehū Yuflyma u s-sinjali u s-sintomi tal-marda jergħu jorġu, Yuflyma jista' jerga' jingħata. L-esperjenza dwar it-tehid ta' Yuflyma għal darba oħra wara li jkun għaddew aktar minn 8 ġimghat mill-aħħar doża, hija żgħira. .

Waqt il-kura ta' manteniment, il-kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsqa f'tit f'tit sakemm ma jibqgħux jingħataw, u dan skont il-linji gwida tal-prattika klinika.

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

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' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija. .

Kolite ulċerattiva

Id-doża inizjali ta' Yuflyma rrakkomandata għal pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva minn moderata sa severa, hija ta' 160 mg mogħtija f'Ġimgha 0 (mogħtija bħalaerba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata jew bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata għal jumejn wara xulxin) u 80 mg f' Ġimgha 2 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda). Wara t-trattament tal-bidu, id-doża rrakkomandata hi ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le b'injezzjoni għal taħt il-ġilda.

Waqt trattament ta' manutenzjoni kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsqa bil-mod skont il-linji gwida tal-prattika klinika. .

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

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

Uveite

Id-doża rakkomandata ta' Yuflyma għal pazjenti adulti b'uveite hija doża inizjali ta' 80 mg, segwita b'40 mg li tingħata ġimgħa iva u ġimgħa le wara li tibda l-ewwel doża. Hemm esperjenza limitata fil-bidu tat-trattament b'adalimumab waħdu. It-trattament b'Yuflyma jista' jinbeda flimkien ma' kortikosteroidi u/jew ma' aġenti oħra immunomodulatorji li mhumieħ bijoloġiċi. Kortikosteroidi konkomitanti jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħawx jingħataw skond il-prattika klinika li tibda ġimgħtejn wara li jkun beda it-trattament b'Yuflyma.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ

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

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

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

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

Informazzjoni li għandna turi li r-rispons kliniku jintlehaq fi 12-il ġimgħa ta' kura. It-tkomplija tal-kura għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid f'pazjenti li ma wrewx titjib f'dan iż-żmien.

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

Artrite relatata mal-Entesite

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

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

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

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

Artrite psorijatika u axial spondyloarthritis inkluż ankylosing spondylitis

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

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 4. Doża ta' Yuflyma għal pazjenti pedjatriċi bil-marda Crohn (*Chron's Disease*)

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

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

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

F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons sa Ġimgħa 12, wiehed għandu jerga' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

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

Kolite ulċerattiva pedjatrika

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

Tabella 5. Doża ta' Yuflyma ghal Pazjenti Pedjatriċi b'Kolite Ulċerattiva

Piż tal-Pazjent	Doża ta' Induzzjoni	Doża ta' Manteniment Mibdiġa f' Ġimgħa 4*
< 40 kg	80 mg f' Ġimgħa 0 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f' gurnata waħda) u 40 mg f' Ġimgħa 2 (mogħtija bħala injezzjoni waħda ta' 40 mg)	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	160 mg f' Ġimgħa 0 (mogħtija bħala erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f' gurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f' Ġimgħa 2 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess gurnata)	80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

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

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

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

Uveite pedjatrika

Id-doża rrakomandata ta' Yuflyma f'pazjenti b'uveite pedjatrika li għandhom sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 6). Yuflyma tittiehed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

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

Tabella 6. Doża ta' Yuflyma ghal pazjenti pedjatriċi b'uveite

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

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Yuflyma huwa disponibbli f'qawwiet u preżentazzjonijiet oħra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Infezzjonijiet

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

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

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

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis ikkawżati minn batterji, mikobatterji, fungus invażiv, parassiti, virus u infezzjonijiet opportunistiċi oħra bħal listerizi, leġinellożi u pneumocystis, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab.

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

Tuberkulosi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra

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

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

Riattivazzjoni ta' Epatite B

Sehhet riattivazzjoni ta'epatite B f'pazjenti li kienu qed jirċievu xi antagonist ta' TNF, inkluż adalimumab, u li kienu jgħorru dan il-virus b'mod kroniku (jiġifieri pożittivi għal surface antigen). Xi każi kellhom riżultat fatali. Qabel ma tinbeda t-terapija b'Yuflyma, pazjenti għandhom jiġu ttestjati

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

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

Avvenimenti newroloġiċi

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

Reazzjonijiet allergiċi

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

Immunosoppressjoni

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

Tumuri malinni u disturbi li jaffettwaw 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. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, każijiet ta' lewkimja ġew irrapportati f'pazjenti li jirċievu xi antagonist ta' TNF. Barra minn hekk, hemm sfond ta' riskju akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv ħafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibiltà ta' żvilupp ta' tumuri limfoma, lewkimja u tumuri malinni oħra f'pazjenti kkurati b'xi antagonist ta' TNF.

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

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma

f'pazjenti ttrattati b'adalimumab. Dan it-tip ta' T-cell lymphoma rari hu aggressiva hafna u ġeneralment ikun fatali. Xi whud min dawn il-hepatosplenic T-cell lymphomas b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti żgħar adulti meta kienu qed jigu wkoll trattati b' azathioprine jew 6-mercaptopurine li jintuzaw għall-kura ta' mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali b'kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u Yuflyma għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttrattati b' Yuflyma (ara sezzjoni 4.8).

Ma sar l-ebda studju li jinkludi pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkompla it-kura b'adalimumab f'pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni. Għalhekk, wiehed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra t-kura b'Yuflyma ta' dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

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

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' antagonist ieħor tat-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), minn moderat sa sever, ġew irrapportati aktar tumuri malinni, l-aktar fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq, f'pazjenti kkurati b'infliximab meta pparagunati ma' pazjenti kontrollati. Il-pazjenti kollha kienu jpejpu hafna. 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.

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

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrapportati b'antagonisti tat-TNF. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrapportati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demm (eż deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demm, sferija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Yuflyma. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Yuflyma 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-influenza. M'hawn l-ebda informazzjoni dwar it-trasmissjoni sekondarja ta' l-infezzjoni permezz ta' vaċċini ħajjin f'pazjenti li jirċievu adalimumab.

Hu rakkomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jieħdu t-tilqim kollu li jifdal skont il-pariri kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdew il-kura b'Yuflyma.

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

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

Proċessi awtoimmuni

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

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

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

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

Kirurgija

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

Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Kontenut ta' sodium

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

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

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika, b'artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ u bl-artrite psorjatika li jiehdu adalimumab waħdu b'hal kura, kif ukoll f'dawk li jiehdu methotrexate flimkien ma' adalimumab. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta adalimumab inghata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat ma' l-użu ta' adalimumab waħdu b'hal kura. L-ġhoti ta' adalimumab mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta' anti-korpi, żieda fit-tnehhija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

L-ġhoti flimkien ta' adalimumab ma' anakinra mhux rakkomanda (ara sezzjoni 4.4 "L-ġhoti flimkien ta' DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF").

L-ġhoti flimkien ta' adalimumab ma' abatacept mhux rakkomanda (ara sezzjoni 4.4 "L-ġhoti flimkien ta' DMARDs bijoloġiċi jew antagonisti ta' TNF").

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

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

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

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

Treddigh

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

Fertilita

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adalimumab ġie studjat f'9,506 pazjent fi provi piviali kontrollati u *open-label* li damu sejrjn sa 60 xahar jew aktar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunu ilhom bil-marda, f'artrite idjopatika taż-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ jew artrite relatata mal-entesite) kif ukoll pazjenti li jbatu minn *axial spondyloarthritis* (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS), minn artrite psorjatika, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorijasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji piviali kontrollati nvollew 6,089 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel ma' adalimumab, matul il-perijodu kontrollat.

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

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

Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jaffettwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jaffettwa id-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kanċer.

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

Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet serji ematologiċi, newrologiċi u dawk awtoimmunitarji. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenija, anemija aplastika, avvenimenti li jaffettwaw il-*myelin* b'mod

ċentrali jew periferali u rapporti ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma' lupus u s-sindromu ta' Stevens-Johnson.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, l-effetti avversi f'pazjenti pedjatriki kellhom frekwenza u tip simili għal dawk li ġew osservati f'pazjenti adulti.

Tabella tal-lista ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li jmiss ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza li ġejja minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, u hija mniżżla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza f'Tabella 7 hawn taht: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); u Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji mniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Ġew inkluzi l-effetti li deheru bl-ikbar frekwenza fost id-diversi indikazzjonijiet. Fil-każi fejn hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8, tidher asterisk (*) fil-kolonna tal-Klassi tas-Sistema ta' l-Organu.

Tabella 7. Effetti mhux mixtieqa

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' isfel u fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, pnemonja, sinožite, farinġite, rinofarinġite u pnemonja virali tal-herpes)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, <i>candidiasis</i> u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite virali), infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu infjammazzjoni fit-tessuti tal-ġilda madwar id-difer, ċellulite, impetigini, faxxite bin-nekrosi u ħruq ta' Sant'Antnin), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu herpes simplex, herpes fil-ħalq u infezzjonijiet fis-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni tal-fungi fil-vulva u fil-vaġina), infezzjoni fis-sistema urinarja (li tinkludi infezzjoni fil-kliewi u fis-sistema urinarja tan-naħa ta' fuq), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu l-meningite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkułosi (li jinkludu <i>coccidioidomycosis</i> , <i>histoplasmosis</i> u infezzjoni tal- <i>mycobacterium avium complex</i>), infezzjonijiet tal-batterji, infezzjonijiet fl-għajnejn, divertikulite1)

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma tal-ġilda tat-tip <i>basal cell</i> u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip <i>squamous</i>), neoplażma beninn
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**
	Rari	Lewkemija ¹⁾
	Mhux magħrufa	Limfoma tat-tip hepatosplenic T-cell ¹⁾ , Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika) ¹⁾ , Sarkoma ta' Kaposi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenja (li tinkludi newtrogenja u <i>agranulocytosis</i>), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, tromboċitopenija
	Mhux komuni	Purpura tromboċitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allergiji (li jinkludu l-allergija assoċjata ma' l-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarcoidosis ¹⁾ , infjammazzjoni vaskulari
	Rari	Anafilassi ¹⁾
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil-lipidi
	Komuni	<i>Hypokalaemia</i> , żieda fl-aċtu uriku, is-sodju fid-demem ikun anormali, ipokalcimija, iperglicemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li tinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqađ

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Parasteżija (inkluża ipoestesija), emigranja, tagħfis fuq l-għerq tan-nerv
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari ¹⁾ , tregħid, newropatija
	Rari	Sklerosi multipla, disturbi li jaffettwaw il- <i>myelin</i> tan-nervituri (bħal newrite fl-għajnejn, sindromu ta' Guillain-Barré) ¹⁾
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Indeboliment tal-vista, konguntivite, blefarite, nefħa fl-għajnejn
	Mhux komuni	Vizjoni doppja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertigo
	Mhux komuni	Telf tas-smiġħ, żanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb*	Komuni	Takikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardiku ¹⁾ , tħabbat irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva
	Rari	Attakk tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma ta' l-aorta, sadd fl-arterji, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*	Komuni	Ażżma, dispneja, sogħla
	Mhux komuni	Embolizmu fil-pulmun ¹⁾ , mard tal-interstizju tal-pulmun, mard kroniku ta' mblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali ¹⁾
	Rari	Fibrozi tal-pulmun ¹⁾

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Uġiġħ addominali, nawsja u rimettar
	Komuni	Emorragija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' reflux gastro-esofagali, sindromu sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfagja, edima fil-wiċċ
	Rari	Perforazzjoni tal-intestini ¹⁾
Disturbi fil-fwied u fil-marrara*	Komuni ħafna	Żieda fl-eżimi tal-fwied
	Mhux komuni	Koleċistite u kolelitijasi, stejatożi tal-fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite riattivazzjoni tal-epatite B ¹⁾ epatite awtoimmuni ¹⁾
	Mhux magħrufa	Insuffiċjenza tal-fwied ¹⁾
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx (li jinkludi raxx li jqaxxar il-ġilda)
	Komuni	Aggravar jew bidu ta' psorjażi (li jinkludu psorjażi tat tip palmoplantar pustular) ¹⁾ , urtikarja, tbenġil (li tinkludi l-purpura), dermatite (li tinkludi l-ekżema), onikoklasi, iperidrożisi, alopeċja ¹⁾ , ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq bil-lejl, marki fuq il-ġilda
	Rari	Erythema multiforme ¹⁾ , sindromu ta' Stevens-Johnson ¹⁾ , anġjoedema ¹⁾ , vaskulite tal-ġilda ¹⁾ , reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda ¹⁾
	Mhux magħrufa	Aggravar tas-sintomi tad-dermatomijosite ¹⁾

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi muskolu-skeletrali u tal- <i>connective tissue</i>	Komuni ħafna	Ugħigh muskolu-skeletrali
	Komuni	Spazmi fil-muskoli (li jinkludu żieda fil-livell tal- <i>creatine phosphokinase</i> fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijolizi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindromu bħal ta' lupus ¹⁾
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment renali, ematurja
	Mhux komuni	Qawmien bil-lejl għall-urinazzjoni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Disfunzjoni erettili
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata*	Komuni ħafna	Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fil-post tal-injezzjoni)
	Komuni	Ugħigh fis-sider, edima, deni ¹⁾
	Mhux komuni	Infjammazzjoni
Investigazzjonijiet*	Komuni	Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demm u fil-ħruġ tad-demm (li jinkludu żieda parzjali fil-ħin ta' <i>thromboplastin</i> attiv), test pożittiv ta' autoantibody (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda fil-blood lactate dehydrogenase
	Mhux magħrufa	Żieda fil-piż ²⁾
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

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

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

¹⁾ li jinkludu informazzjoni minn rapporti spontanji

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveite

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

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

Infezzjonijiet

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

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

Fi studji kontrollati u open-label b'adalimumab fl-adulti u fit-tfal, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li graw rament), li jinkludu rapporti ta' tuberkułosi (inklużi tuberkułosi b'ħafna għoqod tuberkułari mal-ġisem kollu u tuberkułosi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvađu (eż. histoplasmosis mifruxa jew barra l-pulmun, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis aspergilloz u listeriosis). Ħafna mill-każi ta' tuberkułosi graw fl-ewwel tmien xhur minn meta nbdiet it-terapija u jistgħu jirriflett u x-xegħla ta' mard riegħed.

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

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjenti pedjatriċi ta' eta' bejn is-sentejn u 17-il sena b'espożizzjoni ta' 655.6 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite). Madankollu, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjenti b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). Ebda tumuri malinni ma kienu osservati f'77 pazjenti pedjatriċi ma' espożizzjoni ta' 80.0 sena ta' pazjent waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'93 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 65.3 snin ta' pazjent waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 snin ta' pazjenti waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite. .

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi piviali ta' adalimumab fl-adulti li damu sejr in mill-inqas 12 -il ġimgħa fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorjasi, hidradenitis suppurativa, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva u uveite, tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' 6.8 (4.4, 10.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost 5,291 pazjent ikkurat b'adalimumab, kontra rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) kull 1,000 sena ta' pazjent fost 3,444 pazjent kontrollat (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0

xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-gilda li m'humex melonoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 3.2 (1.3, 7.6) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-kanċer tal-gilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip *squamous* b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wiehed jgħaqqad il-porzjonijiet kontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji *extension open-label* li ġew kompluti u dawk li għadhom sejrin bhalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wiehed u ieħor 3.3 snin, li jinkludu 6,427 pazjent u aktar minn 26,439 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċer tal-gilda li m'humex melanoma, hija ta' bejn wiehed u ieħor 8.5 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-gilda li m'humex melanoma hija ta' bejn wiehed u ieħor 9.6 kull 1,000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wiehed u ieħor 1.3 kull 1,000 sena ta' pazjent. .

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

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

Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrihi stress

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

Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara

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

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

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda Crohn (*Chron's disease*) u kolite ulċerattiva fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 52 ġimgħa. Kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'0.9 % tal-pazjenti ttrattati bi adalimumab u f'0.9 % tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ reġimi ta' dożaġġ ta' manteniment irrangati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-bidu li wkoll kienet irrangata skont il-piż tal-ġisem sa 52 ġimġha ta' trattament, kien hemm żidiet fl-ALT ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'2.6% (5/192) tal-pazjenti li li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bi Psorjasi tal-plakka bi durazzjoni ta' perjodu kkontrollat tvarja minn 12 sa 24 ġimġha, ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhew f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (doži inizjali ta' 160 mg f'Ġimġha 0 u 80 mg f'Ġimġha 2, segwiti minn 40 mg kull ġimġha li jibdw f'Ġimġha 4), f'pazjenti b'hidradenitis suppurativa bil-perjodu ta' kontroll b'durazzjoni li tvarja minn 12 sa 16-il ġimġha, elevazzjonijiet ta' ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhew f'0.3 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 0.6 % tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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

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

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

Trattament flimkien ma' azathioprine/6-mercaptopurine

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Adalimumab jimmodula wkoll ir-risponsi bijoloġiċi li jigu 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 IC₅₀ ta' 0.1 – 0.2 nM).

Effetti farmakodinamiċi

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatika

Adalimumab ġie evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi klinici kollha ta' l-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab għall-kura ta' l-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji randomizzati, u *double-blind* u kontrollati ħafna. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 120 xahar.

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

Studju RA II evalwa 544 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 –il sena u li ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas mediċina waħda anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard. Doži ta' 20 u 40 mg ta' adalimumab ingħataw permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda ġimġha iva u ġimġha le, flimkien mal-placebo ġimġha iva u ġimġha le, jew kull

gimgha ghal 26 gimgha; il-placebo inghata kull gimgha għall-istess tul taż-żmien. Ma kienx permess it-tehdid ta' medicini anti-rewmatici oħra li taffetwa l-proċess tal-mard.

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

Studju RA IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena. Il-pazjenti kienujew ma jafux li qegħdin jiehdu medicina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew thallew ikompli jiehdu t-terapija anti-rewmatologika 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 adalimumab jew placebo gimgha iva u gimgha le għal 24 gimgha.

Studju RA V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom hadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' 40 mg adalimumab gimgha iva u gimgha le/ terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg adalimumab mgħoti waħdu gimgha iva u gimgha le u methotrexate mgħoti waħdu, li jnaqqas is-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' avanz tal-ħsara fil-ġogi fl-artrite rewmatika għal 104 gimghat. Wara li għaddew l-ewwel 104 gimghat, 497 pazjent hadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju *open-label* fejn ġie amministrat 40 mg ta' adalimumab gimgha iva u gimgha le sa 10 snin.

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

L-iskop primarju fi studji RA I, II u III u l-iskop sekondarju fi Studju RA IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f'Gimgha 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju RA V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'Gimgha 52. F' gimgha 52, Studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-riżultati ta' l-X-rays). Studju RA III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' ħajja. L-iskop primarju f'istudji RA VI u VII kien uġiħ fis-sit ta' injezzjoni immedjatament wara l-injezzjoni kif imkejla minn VAS 0-10 ċm.

Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b'adalimumab li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA I, II u III. Ir-riżultati tal-prova fejn ingħatat doża ta' 40 mg gimgha iva u gimgha le huma mqassra f'Tabella 8.

Tabella 8.
Risponsi għall-ACR fi provi kontrollati bil-plaċebo
(persentaġġ ta' pazjenti)

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

^a Studju RA I fl-24 ġimġha, Studju RA II fis-26 ġimġha, u Studju RA III fl-24 u t-52 ġimġha

^b 40 mg adalimumab mogħti ġimġha iva u ġimġha le

^c MTX = methotrexate

** p < 0.01, adalimumab kontra l-plaċebo

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

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

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

Fi Studi RA I-IV, pazjenti ttrattati b'adalimumab laħqu risponsi statistikament sinifikanti għall-ACR 20 u 50 sa minn ġimġha jew tnejn wara li nbeda t-ttrattament, meta mqabbla mal-plaċebo.

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

Tabella 9.
Risponsi għall-ACR fi Studju RA V
(persentaġġ ta' pazjenti)

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

^a il-valur p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' methotrexate bħala monoterapija u adalimumab/methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

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

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

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

Rispons radjografiku

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

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

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

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

^a methotrexate

^b 95 % Intervalli ta' konfidenza għad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.

^c ibbażat fuq analizi tar-rank.

^d tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

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

Tabella 11.
Tibdil medju radjografiku f'Ġimgha 52 fi Studju RA V

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

^a il-valur p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' methotrexate bħala monoterapija u adalimumab/methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

^c il-valur p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' adalimumab bħala monoterapija u methotrexate bħala monoterapija 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 ≤ 0.5) kien sinifikament oġhla bit-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8 % u 61.2 % rispettivament) meta mqabbel ma' methotrexate bħala monoterapija (37.4 % u 33.5 % rispettivament, p < 0.001) u adalimumab bħala monoterapija (50.7 %, p < 0.002 u 44.5 %, p < 0.001 rispettivament).

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

Kwalità ta' haġġa u funzjoni fiżika

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

Fi Studju RA III, ħafna mill-suġġetti kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li t kompliet il-kura matul Ġimgha 520 (120 xahar) tat-trattament *open-label*. It-titjib fil-kwalità tal-haġġa ġie mkejjel sa Ġimgha 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

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

Uġiġh fis-sit ta' injezzjoni

Għall-istudji crossover miġbura RA VI u VII, differenza statistikament sinifikanti għal uġiġh fis-sit ta' injezzjoni immedjatament wara d-dożaġġ giet osservata bejn adalimumab 40 mg/0.8 ml u adalimumab 40 mg/0.4 ml (medja VAS ta' 3.7 cm kontra 1.2 cm, l-iskala ta' 0 –10 cm, $P < 0.001$). Dan jirrappreżenta tnaqqis medjan ta' 84 % fl-uġiġh fis-sit ta' injezzjoni.

Axial spondyloarthritis

Ankylosing spondylitis (AS)

It-tehid ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le kien stmat fi 393 pazjent f'żewġ studji double-blind, kontrollati bil-plaċebo li ħadu 24 ġimgha u li saru b'ordni addoċċ fuq pazjenti b'ankylosing spondylitis (il-punt medju tal-linja bażi tal-attività tal-marda [l-Indiċi tal-Attività tal-Mard Ankylosing Spondylitis (BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] kien ta' 6.3 fil-gruppi kollha) li ma kellhomx rispons adegwat għat-terapija konvenzjonali. Disgħa u sebghin (20.1 %) pazjent ġew ittrattati flimkien ma' mediċini antirewmatiki li jimmodifikaw il-marda, u 37 (9.4 %) pazjent flimkien ma' glukokortikoidi. Il-perjodu blindet ġie segwit b'perjodu *open-label*, li matulu l-pazjenti rċewew 40 mg adalimumab taht il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le għal perjodu addizzjonali ta' 28 ġimgha. Individwi ($n = 215$, 54.7 %) li ma laħqux l-ASAS 20 f' ġimghat 12, jew 16 jew 20 irċewew 40 mg adalimumab hrug kmieni *open-label* taht il-ġilda ġimgha iva u ġimgha le, u kienu sussegwentament ittrattati bħala pazjenti li ma jirrispondux għat-trattament fl-analiżi tal-istatistika *double-blind*.

Fl-ikbar studju AS I bi 315-il pazjent, ir-riżultati wrew titjib statistikament sinifikanti tas-sinjali u s-

sintomi ta' ankylosing spondylitis f'pazjenti ttrattati b'adalimumab, meta mqabbel mal-placebo. Rispons sinifikanti ġie osservat l-ewwel f'Ġimgha 2 u nżamm tul 24 ġimgha (Tabella 12).

Tabella 12.

Risponsi ta' l'Effikaċja fi Studju AS kontrollat bil-Placebo Effikaċja– Studju I tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi

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

***, ** Statistika sinifikanti f'p < 0.001, < 0.01 għall-paraguni kollha bejn adalimumab u l-placebo f'Ġimghat 2, 12 u 24

^a Stima f'Ankylosing Spondylitis

^b Indiċi tal-Attività tal-Mard Bath Ankylosing Spondylitis

Pazjenti kkurati b'adalimumab kellhom titjib aktar sinifikanti f'Ġimgha 12, li nżamm tul Ġimgha 24 kemm fl-SF36, kif ukoll fil-Kwestjonarju dwar il-Kwalità tal-Ħajja Ankylosing Spondylitis (ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire).

Tendenzi simili (mhux kollha statistikament sinifikanti) ġew osservati fl-iżgħar studju AS II double-blind kontrollat bil-placebo li sar b'ordni addoċċ ta' 82 pazjent adult b'ankylosing spondylitis attiva.

Axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' AS

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati f'żewġ studji *randomised, double-blind* ikkontrollati bil-placebo f'pazjenti b'axial spondyloarthritis mhux radjografika (nr-axSpA, *non-radiographic axial spondyloarthritis*). Studju nr-axSpA I evalwa pazjenti b'nr-axSpA attiva. L-istudju nr-axSpA II kien studju ta' rtirar mit-trattament f'pazjenti b'nr-axSpA attiva li kisbu remissjoni waqt trattament *open-label* b'adalimumab.

Studju nr-axSpA I

Fi Studju nr-axSpA I, adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le ġie evalwat f'185 pazjent fi studju randomizzat, double-blind ikkontrollat bil-placebo ta' 12-il ġimgha f'pazjenti b'nr-axSpA attiva (punteġġ medju fil-linja bażi ta' attività ta' mard [Indiċi tal-Attività tal-Mard Bath Ankylosing Spondylitis (BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] kien ta' 6.4 għal pazjenti ttrattati b'adalimumab u 6.5 għal dawk fuq il-placebo) li kellhom rispons inadegwat jew intolleranza għal ≥ 1 NSAIDs, jew kontraindikazzjoni għal NSAIDs.

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

Tabella 13.
Rispons ta' l-effikaċja fi Studju kontrollat bil-plaċebo nr-axSpA I

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

^a Valutazzjonijiet tas-Socjeta' Internazzjonali tas-SpondyloArthritis

^b Indiċi tal-Attività tal-Mard Bath Ankylosing Spondylitis

^c Punteġġ tal-Attività tal-Mard Ankylosing Spondylitis

^d Bidla medja mil-linja bażi

^e n = 91 plaċebo u n = 87 adalimumab

^f Proteina C-Reattiva b' sensitività għolja (mg/L)

^g n = 73 plaċebo u n = 70 adalimumab

^h Konsorzju tal-Kanada għar-Riċerka ta' Spondyloarthritis

ⁱ n = 84 plaċebo u adalimumab

^j n = 82 plaċebo u n = 85 adalimumab

***, **, * Statistika sinifikanti meta $p < 0.001$, < 0.01 , u < 0.05 , rispettivament, għal paraguni kollha bejn adalimumab u l-plaċebo.

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

Inibizzjoni ta' infjammazzjoni

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

Kwalità tal-ħajja u funzjoni fiżika

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

Studju nr-axSpA II

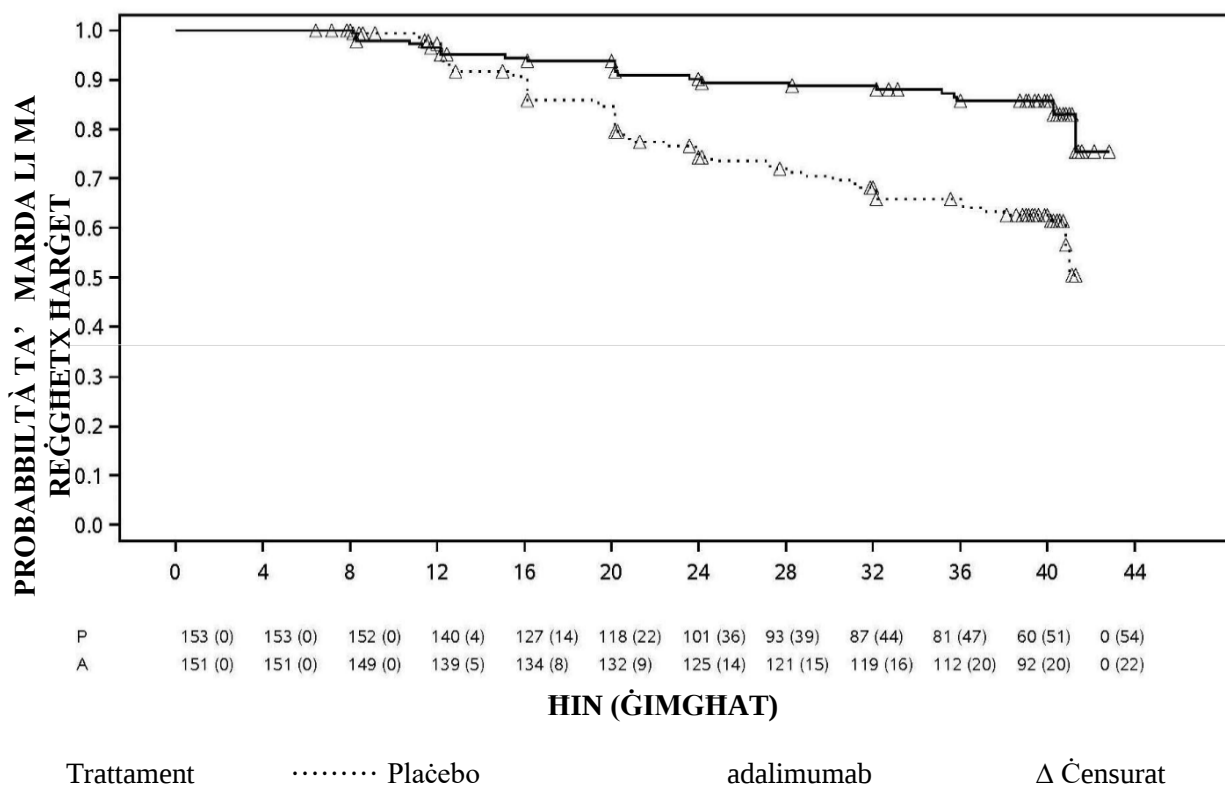
673 pazjent b' nr-axSpA attiva (attività medja tal-marda bażika [BASDAI] kienet ta' 7.0) li kellhom rispons inadegwat għal ≥ 2 NSAIDs, jew intolleranza għal jew kontraindikazzjoni għal NSAIDs

irreġistrati fil-perjodu *open-label* ta' Studju nr-axSpA II li matulu rċevew adalimumab 40 mg eow għal 28 ġimgha.

Dawn il-pazjenti kellhom ukoll evidenza oġġettiva ta' infjammazzjoni fil-ġogi sacroiliac jew fis-sinla fuq MRI jew hs-CRP elevati. Pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta għal mill-inqas 12-il ġimgha (N = 305) (ASDAS < 1.3 fil-Ġimghat 16, 20, 24 u 28) matul il-perjodu *open-label* kienu mbagħad randomised biex jirċievu jew trattament kontinwu b'adalimumab 40 mg eow (N = 152) jew placebo (N = 153) għal perjodu ta' 40 ġimgha addizzjonali f'perjodu double-blind ikkontrollat bi placebo (tul totali ta' studju ta' 68 ġimgha). L-individwi li l-marda tagħhom reġġhet harget matul il-perjodu *double-blind* ingħataw terapija ta' salvataġġ ta' adalimumab 40 mg eow għal mill-inqas 12-il ġimgha.

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

Figura 1. Sommarju tal-Kurvi Kaplan-Meier tal-Hin tal-Flare fi Studju nr-axSpA II



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

Fost is-68 pazjent li l-marda tagħhom reġġhet harget fil-grupp allokat għal irtirar mit-trattament, 65 ikkompletaw 12-il ġimgha ta' terapija ta' salvataġġ b'adalimumab, li minnhom 37 (56.9 %) reġġghu kisbu remissjoni (ASDAS < 1.3) wara 12-il ġimgha li reġġghu bdew it-trattament *open-label*.

Sal-Ġimgha 68, pazjenti li kienu qed jirċievu trattament kontinwu b'adalimumab urew titjib statistikament aktar sinifikanti tas-sinjali u s-sintomi ta' nr-axSpA meta mqabbla ma' pazjenti allokat għal irtirar mit-trattament matul il-perjodu *double-blind* tal-istudju (Tabella 14).

Tabella 14.
Ir-Rispons tal-effikaċja fil-perjodu kontrollat bil-plaċebo għall-Istudju nr-axSpA II

'Double-Blind' Rispons f'Ġimgha 68	Plaċebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47.1 %	70.4 %***
ASAS ^{a,b} 40	45.8 %	65.8 %***
ASAS ^a Remissjoni Parzjali	26.8 %	42.1 %**
ASDAS ^c Marda Inattiva	33.3 %	57.2 %***
Hruġ Mill-Ġdid Parzjali tal-Marda ^d	64.1 %	40.8 %***

^a Valutazzjonijiet tas-Socjetà Internazzjonali tas-SpondyloArthritis

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

^c Punteġġ tal-Attività tal-Mard Ankylosing Spondylitis

^d Hruġ mill-ġdid parzjali tal-marda huwa definit bħala ASDAS ≥ 1.3 iżda < 2.1 f'2 żjarat konsekuttivi.

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

Artrite psorijatika

It-tehid ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le ġie studjat f'pazjenti b'artrite psorijatika attiva minn moderata sa severa f'żewġ studji kontrollati bil-plaċebo, Studju PsA I u II. Studju PsA I li dam 24 ġimgha, tratta 313 pazjent adult li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija b'medicina antiinfjammatorja mhux steroidi, u minn dawn, bejn wiehied u iehor 50 % kienu qegħdin jiehdu methotrexate. Studju PsA II li dam 12-il ġimgha, tratta 100 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija DMARD. Wara li tlestew iż-żewġ studji, 383 pazjent inkitbu għal studju ta' estensjoni open-label, li fih inghatat doża ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le.

Minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti studjati, m'hemmx biżżejjed evidenza fuq l-effikaċja ta' adalimumab f'pazjenti li b'artropatija psorijatika li tixbah *ankylosing spondylitis*.

Tabella 15.
Rispons għall-ACR fi studji ta' l-artrite psorijatika kontrollati bil-plaċebo (persentaġġ ta' pazjenti)

	Studju PsA I		Studju PsA II	
Rispons	Plaċebo N = 162	Adalimumab N = 151	Plaċebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
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 adalimumab u l-plaċebo

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

N/A ma japplikax

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

Fl-istudji ta' l'artrite psorijatika, saret stima tat-tibdil radjugrafiku. Ittiehdu radjugrafi tal-idejn, tal-polz, u tas-saqajn fil-linja baži u f'Ġimgha 24 matul il-perjodu double-blind meta l-pazjenti kienu qeghdin jinghataw adalimumab jew il-plaċebo, u f'Ġimgha 48 meta l-pazjenti kollha kienu qeghdin jinghataw adalimumab open-label. Ġie użat il-Puntegġ Totali Sharp modifikat (mTSS, *modified Total Sharp Score*), li inkluda l-ġogi tat-tarf ta' bejn il-falangji (jigifieri mhux identiku għat-TSS użat fil-każ tal-artrite reumatika).

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

Fil-każ ta' suġġetti kkurati b'adalimumab li ma wrew l-ebda progress radjugrafiku mil-linja baži sa Ġimgha 48 ($n = 102$), 84 % baqgħu ma wrew l-ebda progress radjugrafiku matul 144 ġimgha ta' trattament.

F'Ġimgha 24, pazjenti kkurati b'adalimumab urew titjib fil-funzjoni fiżika li hu statistikament sinifikanti, kif imkejjel minn HAQ u mill-Isthariġ tas-Saħħa fil-Forma l-Qasira (SF 36) meta mqabbla ma' daww ittrattati bil-plaċebo. It-titjib fil-funzjoni fiżika tkompla matul l-estensjoni open-label sa Ġimgha 136.

Psorijasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti b'psorijasi tal-plakka kronika (≥ 10 % involviment tal-BSA u l-Indiċi tal-Parti milquta mill-Psorijasi u s-Severità tagħha (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 jew ≥ 10) li kienu kandidati għat-terapija sistemika jew għall-fototerapija fi studji double-blind magħżula b'ordni addoċċ. 73 % tal-pazjenti miktuba fl-Istudji tal-Psorijasi I u II kienu diġà rċevew terapija sistemika jew fototerapija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti b'psorijasi tal-plakka kronika severa u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess ħin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju double-blind magħżula b'ordni addoċċ (Studju tal-Psorijasi III).

L-Istudju tal-Psorijasi I (REVEAL) evalwa 1,212 pazjent fi tliet perjodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċevew il-plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le li bdiet tinghata wara li għaddiet ġimgha mid-doża inizjali. Wara 16-il ġimgha ta' terapija, daww il-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' mill-inqas 75 (titjib fir-riżultat tal-PASI ta' mill-inqas 75 % relattiv għal-linja baži), għaddew għal perjodu B u bdew jirċievu 40 mg adalimumab open-label ġimgha iva u ġimgha le. Pazjenti li f'Ġimgha 33 żammew rispons tal-PASI ta' ≥ 75 u li oriġinarjament kienu ġew magħżula b'ordni addoċċ biex jirċievu terapija attiva f'Perjodu A, reġgħu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'Perjodu Ċ biex jirċievu 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le jew il-plaċebo għal 19-il ġimgha oħra. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-linja baži medja tar-riżultat tal-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja baži tal-Istima Ġenerali tat-Tabib (PGA, *Physician's Global Assessment*) varjat minn "moderat" (53 % tal-individwi li ġew inkluzi) għal "sever" (41 %) għal "sever ħafna" (6 %).

L-Istudju tal-Psorijasi II (CHAMPION) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra dik ta' methotrexate u tal-plaċebo f'271 pazjent. Il-pazjenti rċevew il-plaċebo, doża inizjali ta' 7.5 mg MTX segwita b'żieda fid-doża sa Ġimgha 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le (li bdiet tinghata ġimgha wara li nġhatat id-doża inizjali) għal 16-il ġimgha. M'hemm l-ebda *data* disponibbli li tqabbel adalimumab u MTX wara 16-il ġimgha ta' terapija. Pazjenti li rċevew MTX li kellhom rispons tal-PASI ta' ≥ 50 f'Ġimgha 8 u/jew Ġimgha 12 ma rċevewx aktar doża miżjuda. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-linja baži medja tar-riżultat tal-PASI kienet ta' 19.7 u l-linja baži tar-riżultat PGA varjat minn "ħafif" (< 1 %) għal "moderat" (48 %) għal "sever" (46 %) għal "sever ħafna" (6 %).

Il-pazjenti li pparteċipaw f'Fażi 2 u Faži 3 tal-istudji tal-psorijasi kollha setgħu jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni open-label, li matula adalimumab inghata għal mill-inqas 108 ġimghat addizzjonali.

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

Tabella 16.
Studju Ps I (REVEAL) – riżultati tal-effikaċja f'16-il ġimgha

	Plaċebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg eow N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: Xejn/minimali	17 (4.3)	506 (62.2) ^b
^a Persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons tal-PASI ta' 75 ġie kkalkulat bħala rata rranġata skont iċ-ċentru ^b p < 0.001, adalimumab kontra l-plaċebo		

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

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

Fl-Istudju I tal-Psorijasi, 28 % tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġġu ġew magħżula b'ordni addoċċ għall-plaċebo f'Ġimgha 33 meta mqabbla ma' 5 % li komplew jirċievu adalimumab, p < 0.001, esperjenzaw “telf ta' rispons adegwat” (riżultat tal-PASI wara Ġimgha 33 u f'Ġimgha 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons tal-PASI ta' < 50 relattiv għal-linja baži b'zieda minima ta' 6 punti fir-riżultat tal-PASI relattiv għal Ġimgha 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li ntgħażlu b'ordni addoċċ biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad ġew miktuba fil-prova ta' estensjoni open-label, 38 % (25/66) u 55 % (36/66) reġġu laħqu rispons tal-PASI ta' 75 wara 12 u 24 ġimgha ta' trattament mill-ġdid, rispettivament.

Fl-Istudju tal-Psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons għal PASI 75 f'Ġimgha 16 u Ġimgha 33 ingħataw terapija kontinwa b'adalimumab għal 52 ġimgha, u komplew jingħataw adalimumab fil-prova ta' estensjoni open-label. Wara perjodu addizzjonali ta' 108 ġimghat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgha), f'dawn il-pazjenti r-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta' 74.7 % u 59.0 %, rispettivament. Wara perjodu ta' 108 ġimghat addizzjonali ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgha), f'analizi fejn il-pazjenti kollha li ma baqghux jipparteċipaw fl-istudju minhabba li esperjenzaw avvenimenti avversi jew minhabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li ziedu d-doża, kienu meqjusa bħala pazjenti li ma rrispondewx għat-trattament. F'dawn il-pazjenti r-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta' 69.6 % u 55.7 %, rispettivament.

Fi studju ta' estensjoni open-label, total ta' 347 pazjent li kellhom rispons stabbli għat-trattament ipparteċipaw f'evalwazzjoni ta' x'jiġri meta jitwaqqaf u jerġa' jinbeda t-trattament. Matul il-perjodu ta' rtirar, maż-żmien reġġu tfaċċaw sintomi tal-psorijasi, u l-perjodu medjan ta' żmien li għadda sakemm reġġu tfaċċaw is-sintomi (is-sintomi marru lura għal “moderat” jew aghar skont il-PGA)

kien ta' bejn wiehded u ieħor 5 xhur. L-ebda wiehded minn dawn il-pazjenti ma reġa' mar lura għal li kien matul il-perjodu ta' rtirar. Total ta' 76.5 % (218/285) tal-pazjenti li dahlu fil-perjodu tat-trattament mill-ġdid kellhom rispons ta' PGA "xejn" jew "minimali" wara 16-il ġimgħa ta' trattament mill-ġdid, irrISPettivament jekk dawn irkadewx matul l-irtirar (69.1 % [123/178] u 88.8 % [95/107] għal pazjenti li rkadew u li ma rkadewx waqt il-perjodu ta' rtirar, rISPettivament). Matul il-perjodu li matulu reġa' nbeda t-trattament ġie osservat profil tas-sigurtà simili għal dak li ġie osservat qabel l-irtirar.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi f'Ġimgħa 16 meta mqabbel mal-plaċebo (Studju I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fid-DLQI (Indiċi tad-Dermatologija dwar il-Kwalità tal-Ħajja, *Dermatology Life Quality Index*). Fi Studju I, it-titjib fir-riżultati tal-komponent fiżiku u mentali fil-qosor tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbel mal-plaċebo.

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

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

Fi Studju Psorijasi IV ġew imqabbla l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ma' plaċebo f'217 pazjent adult b'psorijasi tad-dwiefer moderata sa severa. Il-pazjenti rċewew doża tal-bidu ta' 80 mg adalimumab segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (din tinbeda minn ġimgħa wara d-doża tal-bidu) jew plaċebo għal 26 ġimgħa segwit minn trattament ta' adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Valutazzjoni tal-psorijasi tad-dwiefer tinkludi l-Indiċi Modifikat tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), l-Evalwazzjoni Globali tat-Tobba tal-Psorijasi tad-Dwiefer (PGA-F, *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) (ara Tabella 18). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti b'psorijasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involviment tal-ġilda (BSA ≥ 10 % (60 % tal-pazjenti) u BSA < 10 % u ≥ 5 % (40 % tal-pazjenti)).

Tabella 18.
Ps Studju IV riżultati tal-effikaċja f'16, 26 u 52 ġimgħa

Punt ta' Tmiem	Ġimgħa 16		Ġimgħa 26		Ġimgħa 52
	Ikkontrollat bi Plaċebo		Ikkontrollat bi Plaċebo		Open-label
	Plaċebo N = 108	adalimumab 40 mg eow N = 109	Plaċebo N = 108	adalimumab 40 mg eow N = 109	adalimumab 40 mg eow N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0a	3.4	46.6a	65.0
PGA-F xejn/minimali u titjib ta' ≥ 2 gradi (%)	2.9	29.7a	6.9	48.9a	61.3
Bidla Perċentwali tat-Total tad-Dwiefer NAPSI (%)	-7.8	-44.2 a	-11.5	-56.2a	-72.2
^a p < 0.001, adalimumab kontra plaċebo					

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

Studju HS-II (PIONEER II) evalwa 326 pazjenti b'żewġ perjodi ta' trattament. F'Perjodu A, pazjenti rċevew placebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 160 mg f'Ġimgha 0, 80 mg f'Ġimgha 2, u 40 mg kull ġimgha minn Ġimgha 4 sa Ġimgha 11. 19.3 % tal-pazjenti komplew terapija ta' antibijotiċi orali fil-linja bażi matul l-istudju. Wara 12-il ġimgha ta' terapija, il-pazjenti li kienu rċevew adalimumab f'Perjodu A reġġu kienu mqassma b'mod każwali f'Perjodu B sa 1 minn 3 gruppi ta' trattament (adalimumab 40 mg kull ġimgha, adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, jew placebo mill-Ġimgha 12 sa Ġimgha 35). Pazjenti li kienu mqassma b'mod każwali għal placebo f'Perjodu A kienu assenjati biex jirċievu placebo f'Perjodu B.

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

Rispons Klinik

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

F'Ġimgha 12, proporzjon oġhla b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra l-placebo kisbu HiSCR. F'Ġimgha 12, proporzjon oġhla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fi Studju HS-II esperjenzaw tnaqqis klinikament rilevanti fl-uġiħ fil-ġilda relatati ma' HS (ara t-Tabella 19). Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju li l-marda terġa' toħroġ matul l-ewwel 12-il ġimgha ta' trattament.

Tabella 19.
Riżultati tal-effikaċja fi 12-il ġimgha, HS Studji I u II

	HS Studju I		HS Studju II	
	Plaċebo	Adalimumab 40 mg Kull Ġimgha	Plaċebo	Adalimumab 40 mg Kull Ġimgha
Hidradenitis Suppurativa Rispons Klinik (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26.0 %)	N = 153 64 (41.8 %)*	N = 163 45 (27.6 %)	N = 163 96 (58.9 %)**
≥ 30 % Tnaqqis fl-Ugħigh fil-Ġilda ^b	N = 109 27 (24.8 %)	N = 122 34 (27.9 %)	N = 111 23 (20.7 %)	N = 105 48 (45.7 %)**
^a *P < 0.05, **P < 0.001, adalimumab kontra plaċebo Fost il-pazjenti kollha li ntgħazlu b'mod każwali. ^b Fost pazjenti b'linja bażi ta' evalwazzjoni fl-ugħigh fil-ġilda relatati ma' HS ta' ≥ 3, ibbażat fuq Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika 0 – 10; 0 = l-ebda ugħigh fil-ġilda, 10 = hafna wġigh fil-ġilda daqs kemm tista' timmaġina.				

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

Titjib akbar f'Ġimgha 12 mil-linja bażi meta mqabbla mal-plaċebo kienu muriġja fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa speċifika għall-ġilda, kif imkejla bl-Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità tal-Ħajja (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; Studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjent bi trattament mediku kif imkejjel mill-Kwestjonarju dwar is-Sodisfazzjon tat-Trattament - medikazzjoni (TSQM, *Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*; Studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla mill-puntegġ sommarju tal-komponent fiżiku tal-SF-36 (Studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgha f'Ġimgha 12, ir-rata ta' HiSCR f'Ġimgha 36 kienet oghla f'pazjenti li komplew adalimumab kull ġimgha milli f'pazjenti li l-frekwenza tad-dożaġġ kienet imnaqqsa għal ġimgha iva u ġimgha le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara t-Tabella 20).

Tabella 20.
Proporzjon ta' pazjenti^a li kisbu HiSCR^b fil-ġimghat 24 u 36 wara trattament assenjat mill-ġdid minn adalimumab kull ġimgha f'ġimgha 12

	Plaċebo (trattament irtirat) N = 73	Adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le N = 70	Adalimumab 40 mg kull ġimgha N = 70
Ġimgha 24	24 (32.9 %)	36 (51.4 %)	40 (57.1 %)
Ġimgha 36	22 (30.1 %)	28 (40.0 %)	39 (55.7 %)
^a Pazjenti b'mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgha wara 12-il ġimgha ta' trattament. ^b Pazjenti li laħqu l-kriterji speċifikati fil-protokoll għat-telf ta' rispons jew ebda titjib ġew mitluba jtemmu mill-istudju u kienu magħduda bħala pazjenti li ma wrewx rispons.			

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

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

Il-marda ta' Crohn

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew stmati f'aktar minn 1,500 pazjent b'marda ta' Crohn attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) ta' ≥ 220 u ≤ 450) fi studji double-blind, kontrollati bil-placebo, li saru b'ordni addoċċ. Dożi stabbli ta' aminosalicylates, kortikosteroidi, u/jew sustanzi immunomodulatorji meħuda fl-istess waqt, kienu permessi u 80 % tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il-medicini.

Il-bidu ta' remissjoni klinika (definita bħala CDAI < 150) ġie evalwat f'żewġ studji, studju CD I (CLASSIC I) u studju CD II (GAIN). Fi studju CD I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma bl-addoċċ f'wieħed minn erba' gruppi ta' trattament; placebo f'Ġimghat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2, 80 mg f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2, u 40 mg f'Ġimgha 0 u 20 mg f'Ġimgha 2. Fi studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqgħu juru rispons għat-trattament jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2 jew placebo 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.

Iż-żamma ta' remissjoni klinika ġiet evalwata fi studju CD III (CHARM). Fi studju CD III, 854 pazjent irċeww 80 mg f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2, open-label. F'Ġimgha 4, il-pazjenti ġew imqassma bl-addoċċ biex jingħataw 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, 40 mg kull ġimgha, jew placebo għal tul ta' studju totali ta' 56 ġimgha. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f'CDAI ≥ 70) f'ġimgha 4 ġew isseparati minn mal-oħrajn u ġew analizzati separatement minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'Ġimgha 4. It-tnaqqis tal-kortikosteroidi ftit ftit sakemm jitwaqqfu totalment, kien permess wara Ġimgha 8.

Ir-rati ta' bidu ta' remissjoni u rispons fi studju CD I u studju CD II huma preżentati f'Tabella 21.

Tabella 21.
Bidu ta' remissjoni klinika u rispons (persentaġġ ta' pazjenti)

	Studju CD I: Pazjenti Li Qatt Ma Ħadu Infliximab			Studju CD II: Pazjenti Li Kienu Diġà Ħadu Infliximab Qabel	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Ġimgha 4					
Remissjoni klinika	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Rispons kliniku (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

*p < 0.001

**p < 0.01

Rati simili ta' remissjoni ġew osservati għar-regimi tal-bidu ta' 160/80 mg u 80/40 mg sa Ġimgha 8 u, fil-grupp ta' 160/80 mg, l-effetti avversi ġew innutati b'mod aktar frekwenti.

Fi studju CD III, f'Ġimgha 4, 58 % (499/854) tal-pazjenti kellhom rispons kliniku u ġew assessjati fl-analizi primarja. Minn dawk li kellhom rispons kliniku f'Ġimgha 4, 48 % kienu ġew esposti għal antagonisti oħra tat-TNF fil-passat. Iż-żamma tar-rati tar-remissjoni u tar-rispons huma preżentati

f' Tabella 22. Ir-riżultati tar-remissjoni klinika baqgħu relattivament kostanti, irrISPettivament mill-esponimenti għal antagonist ta' TNF li kien hemm fil-passat.

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

Tabella 22.
Iż-żamma ta' remissjoni klinika u rispons (persentaġġ ta' pazjenti)

	Plaċebo	40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le	40 mg adalimumab kull ġimgha
Ġimgha 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remissjoni klinika	17 %	40 %*	47 %*
Rispons kliniku (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pazjenti li kellhom remissjoni mingħajr steroidi għal ≥ 90 ġurnata ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Ġimgha 56	N = 170	N = 172	N = 157
Remissjoni klinika	12 %	36 %*	41 %*
Rispons kliniku (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pazjenti li kellhom remissjoni mingħajr steroidi għal ≥ 90 ġurnata ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Minn dawk li rċevew kortikosteroidi fil-linja bażi

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

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

Kwalità tal-Hajja

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

Kolite ulċerattiva

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

Fi studju UC-I, 390 pazjent li ma kinux ħadu antagonisti tat-TNF fil-passat kienu randomizzati biex jew jirċievu l-plaċebo f'Ġimgha 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 segwit minn 80 mg f'Ġimgha 2, jew 80 mg adalimumab f'Ġimgha 0 segwit minn 40 mg f'Ġimgha 2. Wara Ġimgha 2, pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' adalimumab irċievew 40 mg eow. Ir-remissjoni klinika (definita bħala Punteġġ Mayo ta' ≤ 2 bl-ebda sottopunteġġ ta' > 1) giet evalwata f' Ġimgha 8.

Fi studju UC-II, 248 pazjent irċievew 160 mg ta' adalimumab f'Ġimgha 0, 80 mg f'Ġimgha 2 u 40 mg eow minn hemm 'il quddiem, filwaqt li 246 pazjent irċievew plaċebo. Ir-riżultati kliniċi ġew evalwati fuq il-bidu tar-remissjoni klinika f'Ġimgha 8 u jekk inżammitx ir-remissjoni klinika f'Ġimgha 52.

Pazjenti li ngħataw 160/80 mg adalimumab kellhom remissjoni klinika f'perċentwali akbar li kienu statistikament sinjifikanti meta mqabbla ma' plaċebo f'Ġimgha 8 fi studju UC-I (18 % vs 9 % rispettivament, $p = 0.031$) u fi studju UC-II (17 % vs 9 % rispettivament, $p = 0.019$). Fi studju UC-II, minn dawk il-pazjenti ttrattati b'adalimumab li kellhom remissjoni f'Ġimgha 8, 21/41 (51 %) kellhom ukoll remissjoni f'Ġimgha 52.

Riżultati li ħarġu mill-popolazzjoni generali tal-istudju UC-II huma preżentati f'Tabella 23.

Tabella 23.
Rispons, remissjoni u fejqan tal-mukuża fi Studju UC-II
(persentaġġ ta' pazjenti)

	Plaċebo	Adalimumab 40 mg eow
Ġimgha 52	N = 246	N = 248
rispons kliniku	18 %	30 %*
remissjoni klinika	9 %	17 %*
fejqan tal-mukuża	15 %	25 %*
remissjoni mingħajr steroidi għal ≥ 90 ġurnata ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
ġimgha 8 and 52		
rispons li nżamm	12 %	24 %**
remissjoni li nżammet	4 %	8 %*
fejqan tal-mukuża li nżamm	11 %	19 %*

Remissjoni klinika hija l-punteġġ Mayo ta' ≤ 2 bl-ebda sottopunteġġ ta' > 1 ;
Rispons kliniku huwa tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ Mayo ta' ≥ 3 punti u ≥ 30 % flimkien ma' tnaqqis fis-sottopunteġġ tal-fsada rektali b'sottopunteġġ [RBS, *rectal bleeding subscore*] ta' ≥ 1 jew RBS assolut ta' 0 jew 1;

* $p < 0.05$ għal adalimumab vs plaċebo bil-proporzjonijiet imqabblin flimkien

** $p < 0.001$ għal adalimumab vs plaċebo bil-proporzjonijiet imqabblin flimkien

^a Minn dawk li rċievew kortikosteroidi fil-linja bażi

Mill-pazjenti li kellhom rispons f' Ġimgha 8, 47 % kienu fi stat tar-rispons, 29 % kienu fi stat ta' remissjoni, 41 % kellhom fejqan tal-mukuża, u 20 % kienu fl-istat ta' remissjoni mingħajr steroidi għal ≥ 90 jum f'Ġimgha 52.

Bejn wiehded u ieħor 40 % tal-pazjenti fi studju UC-II kellhom trattament qabel b'anti-TNF b'infliximab u li ma ħadimx. L-effikaċja ta' adalimumab f'dawk il-pazjenti kienet anqas min dik f'pazjenti li ma kinux ħadu anti-TNF qabel. Fost dawk il-pazjenti li ma ħadimx trattament qabel b'anti-TNF, ir-remissjoni f'Ġimgha 52 intlaħqet fi 3 % bi plaċebo u f'10 % b'adalimumab.

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

Rati ta' dħul fl-isptar

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

Kwalità tal-Ħajja

Fl-istudju UC-II, trattament b'adalimumab irriżulta f'titjib fil-punteġġ tal-Kwestjonarju tal-Marda tal-Infjammazzjoni tal-Musrana (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Uveite

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

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

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

L-iskop primarju tal-effikaċja fiż-żewġ studji kien 'żmien għall-falliment tat-trattament'. Falliment tat-trattament kien definit minn eżitu b'multikomponenti bbażat fuq infjammazzjoni tal-chorioretinal u/jew infjammazzjoni tal-leżjonijiet vaskulari tar-retina, grad taċ-ċelluli tal-kompartiment anterjuri (AC, *anterior chamber*), grad taċ-ċpar vitriju (VH, *vitreous haze*) u l-aqwa akutezza kkoreġuta tal-vista (BCVA, *best corrected visual acuity*).

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

Rispons Klinikali

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

Tabella 24.
Żmien għall-falliment tat-trattament fi Studju UV I u UV II

Trattament tal-analiżi	N	Falliment N (%)	Żmien medjan sal-falliment (xhur)	HR ^a	CI ta' 95 % għal HR ^a	valur p ^b
żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgha 6 fi studju UV I						
analizi primarja (ITT)						
placebo	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgha 2 fi studju UV II						
analizi primarja (ITT)						
placebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

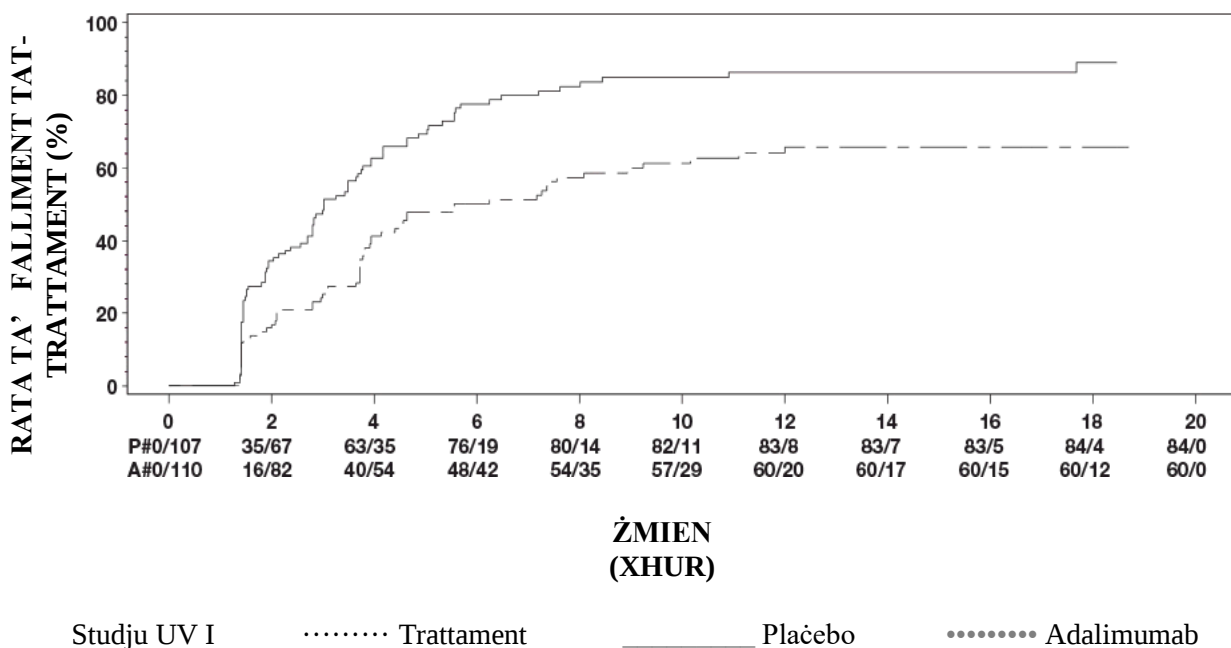
Nota: Il-falliment tat-trattament fi jew wara Ġimgha 6 (Studju UV I), jew fi jew wara Ġimgha 2 (Studju UV II), kien magħdud bħala avveniment. Dawk li waqfu minhabba raġunijiet oħra għajr il-falliment tat-trattament kienu ċċensurati fiż-żmien li waqfu.

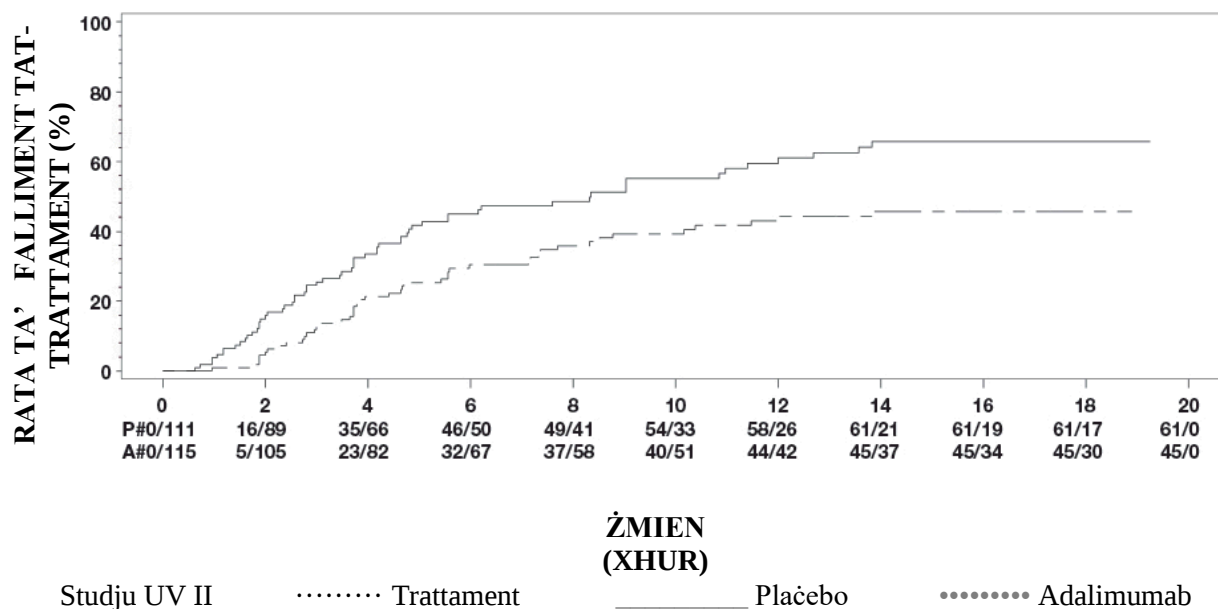
^a HR ta' adalimumab vs placebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.

^b valur p fuq 2 naħat minn test log rank.

^c NE = not estimable (ma jistax jiġi stmat). Anqas minn nofs l-individwi f'riskju kellhom avveniment.

Figura 2. Kurvi Kaplan-Meier li Jiġbru fil-Qosor iż-Żmien għall-Falliment tat-Trattament fi jew wara Ġimgha 6 (Studju UV I) jew Ġimgha 2 (Studju UV II)





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

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

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

Kwalità tal-Hajja

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

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 l-okkorrenza ta' effetti avversi.

Pazjenti fi studji ta' artrite reumatika I, II u III ġew ittestjati għal anti-korpi ta' kontra adalimumab f'diversi hinijiet waqt il-perijodu ta' mis-6 sat-12 -il xahar. Fil-provi piviali, anti-korpi kontra adalimumab kienu identifikati fi 5.5% (58/1053) tal-pazjenti ikkurati b'adalimumab, imqabbla ma' 0.5% (2/370) fuq il-placebo. F'pazjenti li ma nġatawx 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 mill-marda *Crohn (Crohn's disease)*, anti-korpi ta' kontra adalimumab ġew identifikati f'7/269 suġġett (2.6%) u f'19/487 suġġett (3.9%) li għandhom kolite ulċerattiva.

F'pazjenti adulti li jbatu mill-psorijasi, ġew identifikati anti-korpi ta' kontra adalimumab f'77/920 suġġett (8.4%) ikkurati b'adalimumab biss.

F'pazjenti adulti li jbatu minn psorijasi tat-tip li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda li kienu qeghdin jingħataw terapija fit-tul b'adalimumab biss u li pparteċipaw fi studju li fih titwaqqaf u terġa' tinbeda l-kura, ir-rata ta' anti-korpi għal adalimumab wara li reġġet inbdiet il-kura (11 minn 482 suġġett, 2.3%) kienet simili għar-rata li ġiet osservata qabel ma twaqqfet il-kura (11 minn 590 suġġett, 1.9%).

F'pazjenti bi hidradenitis suppurativa moderata sa severa, antikorpi ta' anti-adalimumab ġew identifikati fil-10/99 suġġetti (10.1%) ttrattati b'adalimumab.

F'pazjenti bill-marda *Crohn (Crohn's disease)* fi tfal attiva minn moderata sa severa, ir-rata ta' żvilupp ta' antikorpi ta' anti-adalimumab f'pazjenti li qed jirċievu adalimumab kienet 3.3%.

F'pazjenti b'uveite mhux infettiva, antikorpi kontra adalimumab ġew identifikati fl-4.8% (12/249) tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab.

F'pazjenti b'kolite ulċerattiva pedjatrika attiva li hi minn moderata sa severa, ir-rata ta' żvilupp ta' antikorpi ta' kontra adalimumab f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab kienet 3%.

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.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ (JIA, Juvenile idiopathic arthritis)

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ (pJIA, Polyarticular juvenile idiopathic arthritis)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati f'żewġ studji (pJIA I and II) fi tfal b'artrite poliartikulari attiva jew artrite raffa idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, u li kellhom varjetà ta' bidu ta' JIA (l-aktar frekwenti fattur reumatologikurewmatiku negattiv jew poli-artrite pożittiva u oligo-artrite fit-tul.

pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati fi studju fi kollettiv *multicenter*, randomizzat, u *double-blind* f'171 tifel u tifla (li għandhom bejn 4 – 17-il sena) b'JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu *open-label* (OL LI, *open-label lead in phase*) il-pazjenti kienu imqassma f'żewġ gruppi, dawk ikkurati b'MTX (methotrexate) u dawk li mhux trattati b'MTX (non-MTX). Il-pazjenti li kienu fit-taqsima ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill-anqas ġimgħtejn qabel l-amministrazzjoni tal-medicina ta' l-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta' medicini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) u jew prednisolone (≤ 0.2 mg/kg/ġurnata jew massimu ta' 10 mg/ġurnata). Fil-fażi OL LI kull pazjent irċieva 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le għal 16-il ġimgħa. L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u dożi minimi, medji u massimi li nġataw waqt il-fażi OL LI ġew ippreżentati f'Tabella 25.

Tabella 25.

L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u d-doża ta' adalimumab waqt il-fażi OL LI

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

Il-pazjenti li wrew rispons pedjatriku ACR 30 f'Ġimgħa 16 kienu eliġibbli biex jiġu mqassma bl-addoċċ fil-fażi *double-blind* (DB) u jirċievu adalimumab 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg, jew placebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 32 ġimgħa oħra jew sakemm il-marda reġġhet harġet. Il-kriterji li jiddefinixxu li l-marda reġġhet harġet huma li tmur lura b'≥ 30 % mil-linja bażi f'≥ 3 minn 6 kriterji prinċipali ta' ACR pedjatriċi, ≥ 2 ġogi attivi, u titjib ta' > 30 % f'mhux aktar minn 1 minn 6 kriterji. Wara 32 ġimgħa jew meta l-marda reġġhet harġet, il-pazjenti kienu eliġibbli sabiex jidhlu fil-fażi ta' estensjoni *open-label*.

Tabella 26.

Risponsi Ped ACR 30 fl-istudju JIA

Taqsim	MTX		Minghajr MTX	
Fażi				
OL-LI 16-il ġimgħa				
Ped ACR 30 rispons (n/N)	94.1 % (80/85)		74.4 % (64/86)	
Riżultati tal-Effikaċja				
Double-Blind ta’ 32 ġimgħa	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Plaċebo/ MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Plaċebo (N = 28)
Il-marda reġġhet harget fl-aħħar ta’ 32 ġimgħa ^a (n/N)	36.8 % (14/38)	64.9 % (24/37) ^b	43.3 % (13/30)	71.4 % (20/28) ^c
Żmien medju biex il-marda terġa’ toħroġ	> 32 ġimgħa	20 ġimgħa	> 32 ġimgħa	14-il ġimgħa

^a Risponsi Ped ACR 30/50/70 f'Ġimgħa 48 kien wisq akbar minn dak ta' pazjenti ttrattati bil-placebo

^b p = 0.015

^c p = 0.031

Fost dawk li rrispondew f'Ġimgħa 16 (n = 144), ir-risponsi pedjatriċi ACR 30/50/70/90 inżammu sa sitt snin fil-fażi OLE f'pazjenti li rċievu adalimumab matul l-istudju kollu. B'kollox 19-il individwu, li 11 minnhom mill-grupp tal-linja bażi tal-età ta' bejn 4 u 12-il sena u 8 mill-grupp tal-linja bażi tal-età ta' bejn 13 u 17-il sena kienu ttrattati għal 6 snin jew aktar.

Meta tara kollox, ir-risponsi kienu ġeneralment aħjar u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu kkurati bil-kombinazzjoni ta' adalimumab u MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta tkkunsidra dawn ir-riżultati, Yuflyma hu rakkomandat biex jiġi użat flimkien ma' MTX, u użat bħala monoterapija f'pazjenti li ma jistgħux jieħdu MTX (ara sezzjoni 4.2).

pJIA II

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju tat-tip multiċentru u *open-label* fi 32 tifel u tifla (2 – < 4 snin jew li għandhom minn 4 snin il-fuq u li jiżnu < 15 kg) li għandhom artrite poliartikulari JIA jew qawwija. Il-pazjenti rċievu 24 mg/m² tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA, *body surface area*) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le bħala doża waħda

mogħtija taħt il-ġilda għal ta' l-anqas 24 ġimgha. Matul dan l-istudju hafna mill-pazjenti użaw MTX fl-istess hin, b'inqas rapporti li użaw kortikosteroidi jew NSAIDs.

F'Ġimgha 12 u Ġimgha 24, ir-rispons PedACR30 kien ta' 93.5 % u 90.0 % rispettivament meta intużat is-sistema ta' informazzjoni osservata. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b' PedACR50/70/90 f'Ġimgha 12 u Ġimgha 24 kienu ta' 90.3 %/61.3 %/38.7 % u 83.3 %/73.3 %/36.7 %, rispettivament. Fost dawk li rrispondew (ACR Pedjatriku 30) f'Ġimgha 24 (n = 27 minn 30 pazjent), ir-risponsi tal-ACR Pedjatriku 30 kienu mantenuti sa 60 ġimgha fil-fażi OLE f'pazjenti li rċevew adalimumab matul dan il-perjodu. B'kolloxx 20 pazjent ġie ttrattat għal 60 ġimgha jew aktar.

Artrite relatata mal-entesite

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu ġew studjati fi studju tat-tip multiċentru, b'mod każwali, double-blind f'46 pazjent pedjatriku (6 sa 17-il sena) b'artrite moderata relatata ma' entesite. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu 24 mg/m² tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA, *body surface area*) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg, jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 12-il ġimgha. Il-perjodu double-blind huwa segwit mill-perjodu open-label (OL) fejn il-pazjenti rċevew 24 mg/m² (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le mogħtija taħt il-ġilda sa 192 ġimgha oħra. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mil-linja bażi sa Ġimgha 12 fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite (nefha mhux minhabba sfigurazzjoni jew ġogi li m'għadhomx jiċċaqalqu flimkien ma' wġiħ u/jew sensitività), li kien milhuq b'perċentwali medju ta' tnaqqis ta' -62.6 % (bidla perċentwali medjana ta' -88.9 %) f'pazjenti fil-grupp ta' adalimumab meta kkumparat ma' -11.6 % (bidla perċentwali medjana ta' -50.0 %) f'pazjenti fil-grupp tal-placebo. Titjib fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite kien mantenut waqt il-perjodu OL fil-Ġimgha 156 għas-26 minn 31 (84 %) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqghu fl-istudju. Għalkemm mhux statistikament sinifikanti, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew titjib kliniku fil-punti tat-tmiem sekondarji bħal numru ta' siti ta' entestite, għadd ta' ġogi sensittivi (TJC, *tender joint count*), għadd ta' ġogi minfuha (SJC, *swollen joint count*), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

L-effikaċja ta' adalimumab kienet evalwata fi studju każwali, double-blind, ikkontrollat ta' 114-il pazjent pedjatriku minn 4 snin 'il fuq bi psorijasi tal-plakka severa kronika (kif definita minn involviment ta' PGA $\geq$ 4 jew > 20 % BSA jew > 10 % involviment ta' BSA b'leżjonijiet hoxxin hafna jew PASI $\geq$ 20 jew $\geq$ 10 b'involvement klinikament rilevanti tal-wiċċ, ġenitali, jew idejn/saqajn) li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'terapija topika u hejloterapija jew fototerapija.

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

Tabella 27.
Riżultati tal-effikaċja tal-psorijasi tal-plakka pedjatrika f'ġimgha 16

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0.8 mg/kg eow N = 38
PASI 75 ^b	12 (32.4 %)	22 (57.9 %)
PGA: Xejn/minimali ^c	15 (40.5 %)	23 (60.5 %)
^a MTX = methotrexate		
^b P = 0.027, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX		
^c P = 0.083, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX		

Pazjenti li kisbu PASI 75 u PGA xejn jew minimali kienu rtirati mit-trattament għal sa 36 ġimgha u mmonitorjati għat-telf tal-kontroll tal-marda (jiġifieri aggravar tal-PGA mill-inqas b'2 gradi). Pazjenti kienu mogħtija mill-ġdid it-trattament b'adalimumab 0.8 mg/kg eow għal 16-il ġimgha oħra u r-rati ta'

rispons li kienu osservati matul it-trattament mill-ġdid kienu simili għall-perjodu preċedenti double-blind: PASI 75 rispons ta' 78.9 % (15 minn 19-il individwu) u PGA xejn jew minimali ta' 52.6 % (10 minn 19-il individwu).

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

Hidradenitis suppurativa fl-adolesxenti

M'hemm l-ebda prova klinika b'adalimumab f'pazjenti adolesxenti b'HS. Effikaċja ta' adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolesxenti b'HS hija mbassra bbażata fuq l-effikaċja u r-relazzjoni ta' esponiment u rispons murija f'pazjenti adulti b'HS u l-probabbiltà li l-kors tal-marda, il-patofizjoloġija, u l-effetti tal-medicina jkunu sostanzjalment simili għal dawg tal-adulti fl-istess livelli ta' esponiment. Sigurtà tad-doża rakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolesxenti b'HS hija bbażata fuq cross-indication tal-profil tas-sigurtà ta' adalimumab kemm f'adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi b'dożi simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multiċentrali, każwali, double-blind li saret biex ikunu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà fil-bidu tat-trattament u waqt il-manteniment tat-trattament b'dożi li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (< 40 kg jew ≥ 40 kg). Din il-prova saret f'192 individwu pedjatriku li għandhom bejn 6 u 17-il sena (inkluzi), bil-marda ta' Crohn (CD, *Crohn's disease*) moderata sa severa definita bħala riżultat tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn fit-Tfal (PCDAI, *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*) ta' > 30. F'dawn l-individwi, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluz kortikosteroidi u/jew immunomodulatori) għal CD. L-individwi setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kinux jittolleraw infliximab.

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

F'Ġimgħa 4, l-individwi kienu magħżula b'mod każwali 1:1 fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom ta' dak iż-żmien għal reġimi ta' manteniment b'Doża Baxxa jew b'Doża Standard kif indikat f'Tabella 28.

Tabella 28. Reġim ta' Manteniment

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

Riżultati tal-effikaċja

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

Ir-rati ta' remissjoni klinika u rispons kliniku (definiti bħala tnaqqis fir-riżultat tal-PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mil-linja bażi) huma preżentati f'Tabella 29. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori huma preżentati f'Tabella 30.

Tabella 29.
Studju ta' CD fit-Tfal
Remissjoni u rispons kliniċi tal-PCDAI

	Doża Standard 40/20 mg eow N = 93	Doża Baxxa 20/10 mg eow N = 95	Valur p*
Ġimgħa 26			
Remissjoni klinika	38.7 %	28.4 %	0.075
Rispons kliniku	59.1 %	48.4 %	0.073
Ġimgħa 52			
Remissjoni klinika	33.3 %	23.2 %	0.100
Rispons kliniku	41.9 %	28.4 %	0.038
* valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa.			

Tabella 30.
Studju ta' CD fit-Tfal
Twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori u remissjoni tal-fistla

	Doża standard 40/20 mg eow	Doża baxxa 20/10 mg eow	Valur p¹
Twaqqif tal-Kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
Ġimgħa 26	84.8 %	65.8 %	0.066
Ġimgħa 52	69.7 %	60.5 %	0.420
Twaqqif tal-Immunomodulatori²	N = 60	N = 57	
Ġimgħa 52	30.0 %	29.8 %	0.983
Remissjoni tal-fistla³	N = 15	N = 21	
Ġimgħa 26	46.7 %	38.1 %	0.608
Ġimgħa 52	40.0 %	23.8 %	0.303

¹ valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa.

² Terapija bl-immunosuppressanti setgħet tkun imwaqqfa biss f'Ġimgħa 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu lahaq il-kriterju tar-rispons kliniku

³ definita bħala l-għeluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-Linja Baži għal mill-inqas 2 viżti konsekuttivi wara l-Linja Baži

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

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

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

Kolite ulċerattiva pedjatrika

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

Fil-perjodu ta' induzzjoni tal-istudju, 77 pazjent intgħazlu b'mod każwali 3:2 biex jirċievu trattament double-blind b'adalimumab b'doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgħa 0 u Ġimgħa 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgħa 2; jew doża ta' induzzjoni ta' 2.4 mg/kg

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

F'Ġimgha 8, 62 pazjent li wrew rispons kliniku skont il-Puntegġ Mayo Parzjali (PMS; iddefinit b'hala tnaqqis fil-PMS ta' ≥ 2 punti u ta' $\geq 30\%$ mil-Linja bażi) ntgħażlu b'mod każwali f'numri ndaqs biex jirċiewu trattament ta' manteniment double-blind b'adalimumab b'doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgha (ew, *every week*), jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgha iva u ġimgha le (eow, *every other week*). Qabel emenda fid-disinn tal-istudju, 12-il pazjent addizzjonali li wrew rispons kliniku skont il-PMS intgħażlu b'mod każwali biex jirċiewu placebo iżda ma ġewx inklużi fl-analiżi ta' konferma tal-effikaċja.

Aggravar tal-marda kien iddefinit b'hala zieda fil-PMS ta' mill-inqas 3 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 0 sa 2 f'Ġimgha 8), mill-inqas 2 punti (għal pazjenti b'PMS ta' 3 sa 4 f'Ġimgha 8), jew mill-inqas punt wiehed (għal pazjenti b'PMS ta' 5 sa 6 f'Ġimgha 8).

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

Riżultati tal-Effikaċja

Il-punti aħharin koprimarji tal-istudju kienu remissjoni klinika skont il-PMS (iddefinita b'hala PMS ≤ 2 u l-ebda sottopuntegġ individwali > 1) f'Ġimgha 8, u remissjoni klinika skont l-FMS (il-Puntegġ Mayo Shiĥ) (definita b'hala Puntegġ Mayo ta' ≤ 2 u l-ebda sottopuntegġ individwali > 1) f'Ġimgha 52 f'pazjenti li kisbu rispons kliniku skont il-PMS f'Ġimgha 8.

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

Tabella 31. Remissjoni Klinika skont il-PMS wara 8 Ġimghat

	Adalimumab^a Massimu ta' 160 mg f'Ġimgha 0 / Placebo f'Ġimgha 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Massimu ta' 160 mg f'Ġimgha 0 u f'Ġimgha 1 N=47
Remissjoni klinika	13/30 (43.3%)	28/47 (59.6%)
^a Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0, placebo f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2 ^b Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2 ^c Mhux inkluża d-doża ta' induzzjoni open-label ta' adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2 Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċiew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'Ġimgha 4 u Ġimgha 6 Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'Ġimgha 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punt aħhari		

F'Ġimgha 52, ir-remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, ir-rispons kliniku skont l-FMS (iddefinit b'hala tnaqqis fil-Puntegġ Mayo ta' ≥ 3 punti u ta' $\geq 30\%$ mil-Linja bażi) f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, il-fejqaq tal-mukoża skont l-FMS (iddefinit b'hala puntegġ Mayo bl-endoskopju ≤ 1) f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li rkadew f'Ġimgha 8, u l-proporzjon ta' individwi f'remissjoni minghajr kortikosteroidi skont

l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8 kienu evalwati f'pazjenti li rċievew adalimumab b'dozi ta' manteniment massimi double-blind ta' 40 mg eow (0.6 mg/kg) u ta' 40 mg ew (0.6 mg/kg), u għall-gruppi kkombinati tad-doża ta' manteniment double-blind (Tabella 32).

Tabella 32. Riżultati tal-Effikaċja f' Ġimgha 52

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

Il-punti ahħarin esploratorji addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu r-rispons kliniku skont l-Indiċi tal-Attività tal-Kolite Ulċerattiva Pedjatrika (PUCAI, *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (definit bħala tnaqqis fil-PUCAI ta' ≥ 20 punt mil-Linja bażi) u remissjoni klinika skont il-PUCAI (definit bħala PUCAI ta' < 10) f'Ġimgha 8 u Ġimgha 52 (Tabella 33).

Tabella 33. Riżultati tal-Punti Ahħarin Esploratorji skont il-PUCAI

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

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

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

Kwalità tal-ħajja

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

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

Uveite pedjatrika

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

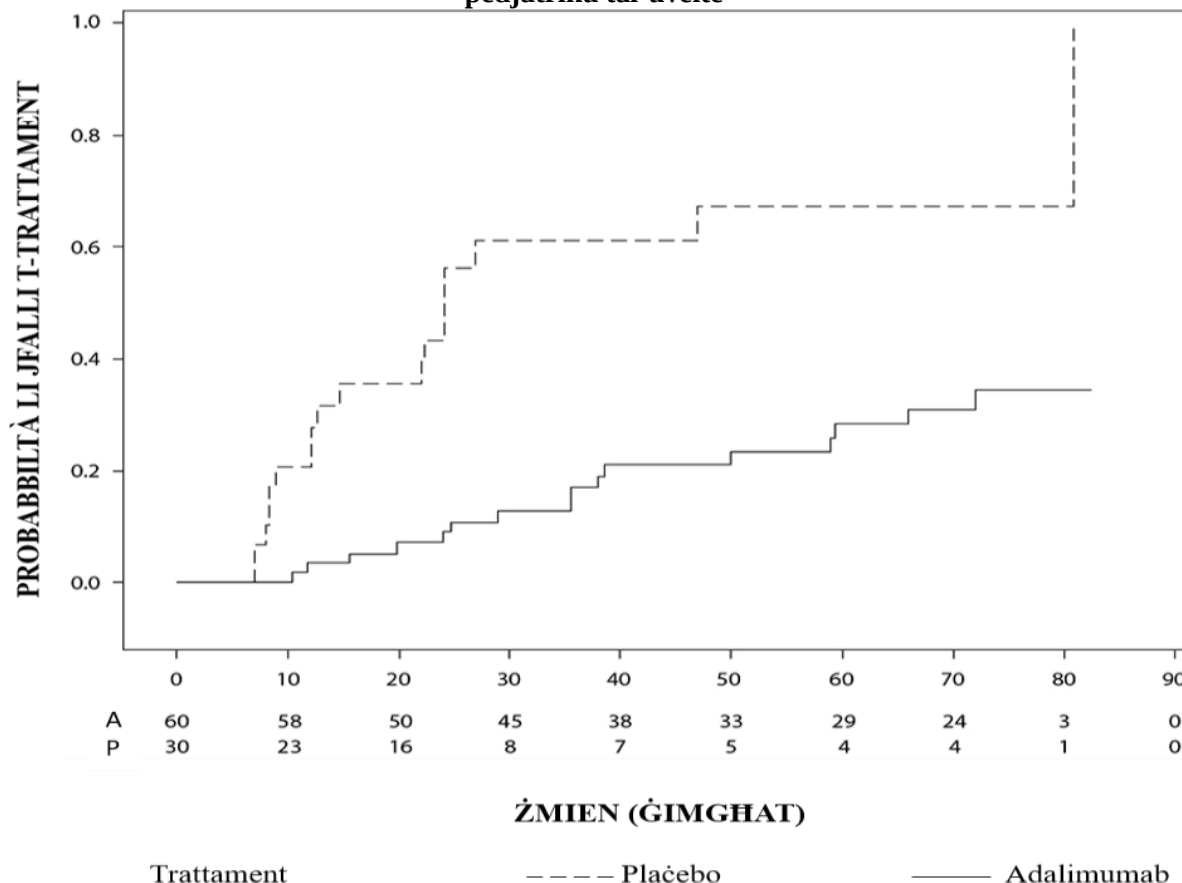
Il-punt tat-tmien primarju kien 'iż-żmien għall-falliment tat-trattament'. Il-kriterji li jiddeterminaw il-falliment tat-trattament kienu infjammazzjoni okulari li aggrawaw jew sostnew nuqqas ta' titjib, titjib parzjali bl-iżvilupp ta' komorbiditajiet okulari sostnuti jew deterjorament ta' komorbiditajiet okulari, użu mhux permess ta' mediċini konkomitanti, u sospensjoni tat-trattament għal perjodu estiż ta' żmien.

Rispons kliniku

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti ż-żmien għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-placebo (ara Figura 3, $P < 0.0001$ minn test log rank). Iż-żmien medjan għall-falliment tat-trattament kien ta' 24.1 ġimgħa għal individwi ttrattati bi placebo, filwaqt li ż-żmien medjan għall-falliment fit-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi ttrattati b'adalimumab għax inqas minn nofshom kellhom falliment fit-trattament. Adalimumab naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' falliment tat-trattament

b'75 % meta mqabbel mal-plaċebo, kif inhu muri mill-proporzjon ta' periklu (HR = 0.25 [CI ta' 95 %: 0.12, 0.49]).

Figura 3: Kurvi ta' Kaplan-Meier li jiġbru fil-qosor iż-żmien għall-falliment fl-istudju pedjatriku tal-uveite



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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

Wara t-tehid taht il-ġilda ta' doża waħda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kienu bil-mod, bl-ogħla punt ta' konċentrazzjoni fis-serum jintlaħaq madwar 5 ijiem wara l-ġoti. Il-biodisponibilità medja assoluta ta' adalimumab stmata minn tliet studji wara t-tehid ta' doża waħda ta' 40 mg taht il-ġilda kienet ta' 64 %. Wara doži waħdenin meħuda 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-tneħħija mill-ġisem varjat minn 11 sa 15 ml/siegħa, il-volum ta' distribuzzjoni (V_{ss}) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-fażi terminali kienet ta' bejn wieħed u ieħor ġimagħtejn. Il-konċentrazzjoni ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' hafna pazjenti b'artrite rewmatika varjaw minn 31 – 96 % minn daww fis-serum.

Wara t-tehid ta' adalimumab 40 mg taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti adulti b'artrite rewmatika (AR, *rheumatoid arthritis*), il-konċentrazzjoni minima medja fissa kienet ta' bejn wieħed u ieħor 5 µg/ml (mingħajr it-tehid konkomitanti ta' methotrexate) u minn 8 sa 9 µg/ml (bit-tehid konkomitanti ta' methotrexate), rispettivament. Il-livelli minimi fissi fis-serum ta' adalimumab żdiedu bejn wieħed u ieħor proporzjonalment mad-doża wara t-tehid ta' dożaġġ ta' 20, 40 u 80 mg taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le u kull ġimgħa.

Wara t-tehid ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti b'artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ (JIA, *juvenile idiopathic arthritis*) li kellhom 4 sa 17-il sena, il-livell minimu medju fiss ta' konċentrazzjoni ta' adalimumab fis-serum (valuri mkejla minn ġimgħa 20

sa 48) kien ta' 5.6 ± 5.6 µg/ml (102 % CV) meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 10.9 ± 5.2 µg/ml (47.7 % CV) flimkien ma' methotrexate.

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

Wara l-ġhoti ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lill-pazjenti b'artrite relatata ma' entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, il-konċentrazzjonijiet minimi u massimi medji fi stat fiss (valuri mkejla f'Ġimgħa 24) ta' adalimumab fis-serum kienu ta' 8.8 ± 6.6 µg/ml meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 11.8 ± 4.3 µg/ml meta adalimumab kien użat flimkien ma' methotrexate.

Wara ġhoti ta' 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le ta' adalimumab f'pazjenti adulti b'axial spondyloarthritis mhux radjografika, il-medja (±SD) ta' konċentrazzjoni minima fi stat fiss f'Ġimgħa 68 kienet ta' 8.0 ± 4.6 µg/ml.

F'pazjenti adulti b'psorijasi, il-konċentrazzjoni minima medja fissa kienet ta' 5 µg/ml meta kien qiegħed jingħata trattament b'adalimumab b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

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

F'pazjenti adulti b'hidradenitis suppurativa, doża ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 80 mg f'Ġimgħa 2 kisbu konċentrazzjonijiet minimi ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 7-8 µg/ml f'Ġimgħa 2 u Ġimgħa 4. Livelli minimali medji fissi tal-konċentrazzjoni f'Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 36 kienu bejn wieħed u ieħor 8 sa 10 µg/ml matul trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa.

Esponiment ta' adalimumab f'pazjenti adolexxenti b'HS kien previst bl-użu ta' mudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi tal-popolazzjoni abbażi ta' cross-indication farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi oħra (psorijasi pedjatrika, artrite idjopatika ġuvenili, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata ma' entesite). Id-doża rakkomandata fl-adolexxenti b'HS hi ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Minhabba li esponiment għal adalimumab jista' jiġi affettwat mid-daqs tal-ġisem, adolexxenti b'piż tal-ġisem oġġla u rispons inadegwat jistgħu jibbenefikaw milli jirċievu d-doża rakkomandata għall-adulti ta' 40 mg kull ġimgħa.

F'pazjenti b'marda ta' Crohn, id-doża għolja tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 5.5 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. Doża għolja tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 12 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti b'marda ta' Crohn li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 7 µg/ml.

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom CD moderata sa severa, id-doża tal-bidu ta' adalimumab open-label kienet ta' 160/80 mg jew 80/40 mg f'Ġimgħa 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddependi mill-punt ta' qtugħ tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'Ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 għall-gruppi ta' trattament ta' manteniment b'Doża Standard (40/20 mg eow) jew Doża Baxxa (20/10 mg eow) fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-serum milhuqa f'Ġimgħa 4 kienu 15.7 ± 6.6 µg/ml għall-pazjenti ta' ≥ 40 kg (160/80 mg) u 10.6 ± 6.1 µg/ml għall-pazjenti ta' < 40 kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti li baqgħu jiehdu l-terapija każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab fis-serum f'Ġimgħa 52 kienet ta' 9.5 ± 5.6 µg/ml għal grupp

li qed jingħata Doża Standard u 3.5 ± 2.2 µg/ml għal grupp li qed jingħata Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantnuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu trattament b'adalimumab eow għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża żdiedet minn eow għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja ($\pm$ SD) tal-konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fis-serum f'Ġimgħa 52 kienet ta' 15.3 ± 11.4 µg/ml (40/20 mg, kull ġimgħa) u 6.7 ± 3.5 µg/ml (20/10 mg, kull ġimgħa).

F'pazjenti b'kolite ulċerattiva, id-doża għolja tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilħaq konċentrazzjonijiet minimali ta' adalimumab fis-serum ta' bejn wieħed u iehor 12 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti b'kolite ulċerattiva li rċievew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u iehor 8 µg/ml.

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

F'pazjenti adulti b'uweite, id-doża għolja tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdw minn Ġimgħa 1, irriżulta f' medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wieħed u iehor 8 sa 10 µg/ml.

L-esponiment ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uweite kien imbassar bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni bbażata fuq farmakokinetika ta' indikazzjoni minn pazjenti pedjatriċi ohra (psorijasi pedjatrika, artrite idjopatika ġuvenili, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata ma' entesite). M'hemmx *data* disponibbli dwar l-esponiment kliniku dwar l-użu ta' doża għolja tal-bidu fi tfal ta' < 6 snin. L-esponimenti mbassra jindikaw li fin-nuqqas ta' methotrexate, doża għolja tal-bidu tista' twassal għal zieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

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

Relazzjoni bejn esponiment u rispons fil-popolazzjoni pedjatrika

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

Relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons bejn il-konċentrazzjoni ta' adalimumab u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi bi psorijasi tal-plakka kronika severa ġew stabbiliti għal PASI 75 u PGA xejn jew minimi, rispettivament. PASI 75 u PGA xejn jew minimi żdiedu b'konċentrazzjonijiet li jiżdiedu ta' adalimumab, it-tnejn b' EC_{50} apparenti simili ta' madwar 4.5 µg/ml (CI ta' 95 % 0.4–47.6 u 1.9–10.5, rispettivament).

Eliminazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni b'*data* minn 'il fuq minn 1,300 pazjent b'RA wriet xaqlib lejn tneħħija apparenti oghla ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jiżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-età kellhom effett minimu fuq it-tneħħija ta' adalimumab. Ġie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab hieles (mhux marbut ma' antikorpi kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jistgħu jitkejlu.

Indeboliment epatiku jew renali

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

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-tossiċità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatement 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. La saru studji karċinoġeniċi, u lanqas stima standard ta' fertilità u toossiċità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal antikorp li jirreaġixxi wkoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u għall-iżvilupp ta' antikorpi li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid
Sodium acetate trihydrate
Glycine
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-frیža.

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

Siringa waħda mimlija għal-lest jew pinna waħda mimlija għal-lest ta' Yuflyma tista' tkun maħżuna f'temperatura sa massimu ta' 25 °C għal perjodu ta' mhux aktar minn 31 ġurnata. Is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest għandha tkun protetta mid-dawl u tintrema jekk ma tintużax f'dawk it-31 ġurnata.

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

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

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest (hġieġ tat-tip I) b'tapp tal-planger (lasktu tal-bromobutyl) u b'labra bi protezzjoni tal-labra (elastomer termoplastiku).

Pakketti ta':

- Siringa wahda mimlija għal-lest (0.4 ml soluzzjoni sterili) b'2 kuxxinetti bl-alkoħol.
- 2 siringi mimlijin għal-lest (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.
- 4 siringi mimlijin għal-lest (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.
- 6 siringi mimlijin għal-lest (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.

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

Is-siringa hija magħmula minn ħġieġ tat-tip I b'tapp tal-planger (lasktu tal-bromobutyl) u b'labra bi protezzjoni tal-labra (elastomer termoplastiku).

Pakketti ta':

- Siringa wahda mimlija għal-lest bil-labra mgħottija (0.4 ml soluzzjoni sterili) b'2 kuxxinetti bl-alkoħol.
- 2 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mgħottija (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.
- 4 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mgħottija (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.
- 6 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mgħottija (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.

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

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest għall-użu mill-pazjent li fiha siringa mimlija għal-lest. Is-siringa ġol-pinna hija magħmula minn ħġieġ tat-tip I b'tapp tal-planger (lasktu tal-bromobutyl).

Pakketti ta':

- Pinna wahda mimlija għal-lest (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'2 kuxxinetti bl-alkoħol.
- 2 pinen mimlijin għal-lest (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.
- 4 pinen mimlijin għal-lest (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.
- 6 pinen mimlijin għal-lest (0.4 ml soluzzjoni sterili), b'kuxxinett wieħed bl-alkoħol għal kull wahda.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

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

EU/1/20/1513/001

EU/1/20/1513/002

EU/1/20/1513/003

EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mghottija

EU/1/20/1513/005

EU/1/20/1513/006

EU/1/20/1513/007

EU/1/20/1513/008

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

EU/1/20/1513/009

EU/1/20/1513/010

EU/1/20/1513/011

EU/1/20/1513/012

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Kull siringa mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.8 ml fiha 80 mg adalimumab.

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest

Kull pinna mimlija għal-lest b'doża waħda ta' 0.8 ml fiha 80 mg adalimumab.

Adalimumab huwa anti-korp uman monoklonali rikombinanti prodott fiċ-ċelluli ta' l-ovarji tal- ħ amster ċ iniż.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar hafna.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatika

Yuflyma flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għal:-

- kura ta' artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti, meta r-rispons taġġhom 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.

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

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

Psorijasi

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

Il-marda Crohn (Crohn's disease)

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

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

Yuflyma huwa indikat għall-kura tal-marda Crohn (Crohn's disease) attiva minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin il-fuq) li ma kellhomx rispons kif mistenni għall-kura konvenzjonali inkluż terapija ta' nutrizzjoni primarja u kortikosteroidi u/jew immunomodulatur, jew ma jittollerawx jew għandhom kontra-indikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

Kolite ulċerattiva

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

Kolite ulċerattiva pedjatrika

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

Uveite

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

Uveite pedjatrika

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-kura b'Yuflyma għanda tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjożi u fil-kura ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Yuflyma. L-oftalmologi huma avżati biex jikkonsultaw ma' speċjalist xieraq qabel ma jinbeda t-trattament b'Yuflyma (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti kkurati b'Yuflyma għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent.

Wara li jinghataw taħriġ xieraq fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Yuflyma jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li dan hu tajjeb għalihom, u jekk ikun hemm sorveljanza medika ta' wara t- kura skont il-bżonn.

Matul it-kura b'Yuflyma, terapiji oħra (eż., kortikosteroidi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Požoloġija

Artrite reumatika

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

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

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

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

Psorijasi

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

Ir-reġimen tad-doża ta' Yuflyma rakkomandata għal pazjenti adulti b'suppurativa hidradenitis (HS) hija 160 mg inizjalment f'Jum 1 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'gurnata waħda jew bħala injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwiti minn 80 mg żewġ ġimgħat wara f'Jum 15. Ġimagħtejn wara (Jum 29) kompli ma' doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Antibijotiċi jistgħu jitkomplew waqt it-trattament b'Yuflyma jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża likwidu topiku antiseptiku għall-ħasil fuq il-leżjonijiet SA tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Yuflyma.

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

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

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

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

Id-dożaġġ irrakkomandat biex tinbeda t- kura b'Yuflyma fuq pazjenti adulti li jbatu mill-marda *Crohn (Crohn's disease)* b'attività moderata sa severa, huwa ta' 80 mg f'Ġimgha 0 segwiti b'40 mg f'Ġimgha 2. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons għat-terapija aktar mgħaġġel, dożaġġ ta' 160 mg f'Ġimgha 0 (mogħti bħala żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'gurnata waħda jew inkella bħala injezzjoni waħda ta' 80 mg kull gurnata għal jumejn konsekuttivi), 80 mg f'Ġimgha 2, jista' jingħata però, f'dan il-każ, wiehed għandu jzomm f'moħħu l-fatt li r-riskju ta' effetti avversi waqt il-bidu tat-terapija ikun oġġla .

Wara l-kura tal-bidu, id-doża rrakkomandata hija ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Jew inkella, jekk pazjent ikun waqaf jiehū Yuflyma u s-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġghu joħorġu, Yuflyma jista' jerġa' jingħata. L-esperjenza dwar it-teħid ta' Yuflyma għal darba oħra wara li jkun għaddew aktar minn 8 ġimghat mill-aħħar doża, hija żgħira. .

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

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

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-perjodu ta' żmien, wiehed għandu jerġa' jgħidliha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija. .

Kolite ulċerattiva

Id-doża inizjali ta' Yuflyma rrakkomandata għal pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva minn moderata sa severa, hija ta' 160 mg mogħtija f'Ġimgha 0 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'gurnata jew bħala injezzjoni waħda ta' 80 mg f'gurnata għal jumejn wara xulxin) u 80 mg f' Ġimgha 2. Wara t-trattament tal-bidu, id-doża rrakkomandata hi ta'40 mg ġimgha iva u ġimgha le b'injezzjoni għal taħt il-ġilda.

Waqt trattament ta' manutenzjoni kortikosteroidi jistgħu jiġu mnaqqsa bil-mod skont il-linji gwida tal-prattika klinika. .

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

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

Uveite

Id-doża rrakkomandata ta' Yuflyma għal pazjenti adulti b'uveite hija doża inizjali ta' 80 mg, segwita b'40 mg li tingħata ġimgha iva u ġimgha le wara li tibda l-ewwel doża. Hemm esperjenza limitata fil-

bidu tat-trattament b'adalimumab wahdu. It-trattament b'Yuflyma jista' jinbeda flimkien ma' kortikosteroidi u/jew ma' agenti ohra immunomodulatorji li mhumiex bijologiċi. Kortikosteroidi konkomitanti jistgħu jiġu mnaqqsa ftit ftit sakemm ma jibqgħawx jingħataw skond il-prattika klinika li tibda ġimagħtejn wara li jkun beda it-trattament b'Yuflyma.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament tad-doża.

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

Psorjazi tal-plakka pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Yuflyma fi tfal b'età ta' 4-17 snin ġew stabbiliti għal psorjazi tal-plakka. Iddoża ta' Yuflyma rrakkomandata hija sa massimu ta' 40 mg kull doża.

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

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

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

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

Antibijotiċi jistgħu jitkomplew waqt il-kura b'Yuflyma jekk ikun meħtieġ. Huwa rakkomandat li l-pazjent għandu juża antisettiku topiku fuq il-leżjonijiet tal-HS tagħhom fuq bażi ta' kuljum waqt it-trattament b'Yuflyma.

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

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

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

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

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

Id-doża rakkomandata ta' Yuflyma f'pazjenti bil-marda Crohn (*Crohn's Disease*) li għandhom minn 6 sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 1). Yuflyma tittiehed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. .

Tabella 1. Doża ta' Yuflyma għal pazjenti pedjatriċi bil-marda Crohn (*Chron's Disease*)

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

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

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

F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons sa Ġimgħa 12, wiehed għandu jerġa' jaħsiha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

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

Kolite ulċerattiva pedjatrika

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

Tabella 2. Doża ta' Yuflyma għal Pazjenti Pedjatriċi b'Kolite Ulċerattiva

Piż tal-Pazjent	Doża ta' Induzzjoni	Doża ta' Manteniment Mibdija f'Ġimgħa 4*
< 40 kg	80 mg f'Ġimgħa 0 (mogħtija bħala injezzjoni waħda ta' 80 mg f'gurnata waħda) u 40 mg f'Ġimgħa 2 (mogħtija bħala injezzjoni waħda ta' 40 mg)	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le
≥ 40 kg	160 mg f'Ġimgħa 0 (mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'gurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi) u 80 mg f'Ġimgħa 2 (mogħtija bħala injezzjoni waħda ta' 80 mg fl-istess gurnata)	80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le

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

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

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

Uveite pedjatrika

Id-doża rrakomandata ta' Yuflyma f'pazjenti b'uveite pedjatrika li għandhom sentejn jew aktar hija bbażata fuq il-piż tal- ġisem (Tabella 3). Yuflyma tittiehed permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

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

Tabella 3. Doża ta' Yuflyma għal pazjenti pedjatriki b'uveite

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

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Yuflyma huwa disponibbli f'qawwiet u preżentazzjonijiet oħra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Infezzjonijiet

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

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

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

Infezzjonijiet serji

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

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

Tuberkulosi

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

Qabel tinbeda l-kura b'Yuflyma, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkulosi kemm attiva kif ukoll mhux attiva ("rieqda"). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi eżaminazzjoni medika tal-pazjenti fid-dettall, bl-istorja tat-tuberkulosi jew esponimenti għal persuni b'tuberkulosi attiva li seta' kien hemm fil-passat, u terapija immunosuppressanti li ngħatat fil-passat u/jew li tkun qiegħda tingħata. Testijiet xierqa għall-iċċekkjar (jiġifieri test tal-ġilda għat-tuberkolina u X-ray tas-sider) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu japplikaw). Huwa rakkomandat li l-fatt li dawn it-testijiet saru u r-riżultati jitniżżlu fuq il-Kartuna ta' Tfakkir għall-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'Yuflyma m'għandhiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

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

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

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

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

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

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

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra

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

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

Riattivazzjoni ta' Epatite B

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

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

Avvenimenti newroloġiċi

Antagonisti-TNF, inkluż adalimumab, ġew assoċjati f'okkażjonijiet rari, ma' sintomi kliniċi godda jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' mard li jaffettwaw il-mielin tan-nervituri fis-sistema nervuża ċentrali u jinkludu sklerozi multipla u nevrite ottika u mard li jaffettwaw il-mielin tan-nervituri fis-sistema periferali, li jinkludu s-sindromu ta' Guillain-Barré. Min jagħti l-medicina għandu joqgħod attent meta jikkunsidra l-użu ta' Yuflyma fuq pazjenti li diġà għandhom jew li

qabduhom riċentement, disturbi li jaffettwaw il-mielin fis-sistema nervuża ċentrali u periferali; twaqqif ta' Yuflyma għandu jiġi kkunsidrat jekk xi wiehied minn dawn id-disturbi jiżviluppaw. Hemm assoċjazzjoni magħrufa bejn uveite intermedja u disturbi ta' demjelinazzjoni ċentrali. Valutazzjoni newroloġika għandha ssir f'pazjenti b'uveite intermedja mhux infettiva qabel il-bidu tat-terapija b'Yuflyma u regolarment matul it-trattament biex tevalwa għal disturbi ta' demjelinazzjoni ċentrali preżistenti jew li jiżviluppaw.

Reazzjonijiet allergiċi

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

Immunosoppressjoni

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

Tumuri malinni u disturbi li jaffettwaw 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 antagonisti ta' TNF, meta ipparagunati ma' pazjenti kontrollati. Madanakollu, l-okkorrenza kienet rari. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, każijiet ta' lewkimja ġew irrappurtati f'pazjenti li jirċievu xi antagonisti ta' TNF. Barra minn hekk, hemm sfond ta' riskju akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv hafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibiltà ta' żvilupp ta' tumuri limfoma, lewkimja u tumuri malinni oħra f'pazjenti kkurati b'xi antagonisti ta' TNF.

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

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttrattati b'adalimumab. Dan it-tip ta' T-cell lymphoma rari hu aggressiva hafna u ġeneralment ikun fatali. Xi whud minn dawn il-hepatosplenic T-cell lymphomas b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti żgħar adulti meta kienu qed jiġu wkoll ttrattati b' azathioprine jew 6-mercaptopurine li jintużaw għall-kura ta' mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali b'kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u Yuflyma għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttrattati b'Yuflyma (ara sezzjoni 4.8).

Ma sar l-ebda studju li jinkludi pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkompla it-kura b'adalimumab f'pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni. Għalhekk, wiehied għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra t-kura b'Yuflyma ta' dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

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

Fi prova klinika esploratorja li evalwat l-użu ta' antagonist ieħor tat-TNF, infliximab, f'pazjenti li jbatu minn mard kroniku li jimblokka l-pulmun (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), 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.

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

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'antagonisti tat-TNF. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrappurtati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demm (eż deni persistenti, tbengil, ħruġ ta' demm, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Yuflyma. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Yuflyma 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 ħajjin f'pazjenti li jirċievu adalimumab.

Hu rrakomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jiehdu t-tilqim kollu li jifdal skont il-pariri kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdwu il-kura b'Yuflyma.

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

Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

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

Proċessi awtoimmuni

It-kura b'Yuflyma tista' tirriżulta fil-formazzjoni ta' anti-korpi awtoimmuni. L-impatt tal-kura b'adalimumab fit-tul fuq l-iżvilupp ta' mard awtoimmuni m'hux magħruf. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw sindromu li jixbaħ lis-sindromu tal-lupus wara li tkun ingħatat kura b'Yuflyma, u

jkun pożittiv għall-anti-korpi kontra DNA li hi *double stranded*, m'għandhiex tinghata aktar kura b'Yuflyma (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

Kirurgija

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

Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Kontenut ta' sodium

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

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

Adalimumab ġie studjat f'pazjenti li jbatu bl-artrite rewmatika, b'artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ u bl-artrite psorjatika li jiehdu adalimumab waħdu bħala kura, kif ukoll f'dawk li jiehdu methotrexate flimkien ma' adalimumab. Il-formazzjoni ta' anti-korpi kienet iktar baxxa meta adalimumab inghata flimkien ma' methotrexate, meta pparagunat ma' l-użu ta' adalimumab waħdu bħala kura. L-ghoti ta' adalimumab mingħajr methotrexate rriżulta f'żieda fil-formazzjoni ta' anti-korpi, żieda fit-tneħħija u tnaqqis fl-effikaċja ta' adalimumab (ara sezzjoni 5.1).

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

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

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

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

Treddigh

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

Fertilita

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adalimumab ġie studjat f'9,506 pazjent fi provi piviali kontrollati u *open-label* li damu sejin sa 60 xahar jew aktar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunu ilhom bil-marda, f'artrite idjopatika taż-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ jew artrite relatata mal-entesite) kif ukoll pazjenti li jbatu minn *axial spondyloarthritis* (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwahnlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS), minn artrite psorjatika, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorijasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji piviali kontrollati nvollew 6,089 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-plaċebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel ma' adalimumab, matul il-perijodu kontrollat.

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

L-aktar reazzjonijiet avversi li gew irrappurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nasofaringite, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja u sinožite), reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema, ħakk, emorragija, uġiġ jew nefha), uġiġ ta' ras u uġiġ muskolu-skeletrali.

Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jaffettwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jaffettwa id-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kancer.

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

Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet serji ematologiċi, newrologiċi u dawk awtoimmunitarji. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenija, anemija aplastika, avvenimenti li jaffettwaw il-*myelin* b'mod ċentrali jew periferali u rapporti ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma' lupus u s-sindromu ta' Stevens-Johnson.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Tabella tal-lista ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li jmiss ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza li ġejja minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u hija mniżżla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza f'Tabella 4 hawn taht: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); u Mhux magħrufaa (ma tistax tittiehed stima

mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji mniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Ġew inklużi l-effetti li dehru bl-ikbar frekwenza fost id-diversi indikazzjonijiet. Fil-każi fejn hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8, tidher asterisk (*) fil-kolonna tal-Klassi tas-Sistema ta' l-Organu.

Tabella 4. Effetti mhux mixtieqa

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' isfel u fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, pnemonja, sinožite, farinigitte, rinofaringite u pnemonja virali tal-herpes)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, <i>candidiasis</i> u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite virali), infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti roto tal-ġilda (li jinkludu infjammazzjoni fit-tessuti tal-ġilda madwar id-difer, ċellulite, impetigini, fassite bin-nekrosi u ħruq ta' Sant'Antnin), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu herpes simplex, herpes fil-ħalq u infezzjonijiet fis-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni tal-fungi fil-vulva u fil-vaġina), infezzjoni fis-sistema urinarja (li tinkludi infezzjoni fil-kliewi u fis-sistema urinarja tan-naħa ta' fuq), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu l-meningite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkulosi (li jinkludu <i>coccidioidomycosis</i> , <i>histoplasmosis</i> u infezzjoni tal- <i>mycobacterium avium complex</i>), infezzjonijiet tal-batterji, infezzjonijiet fl-ġhajnejn, divertikulite ¹)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma tal-ġilda tat-tip <i>basal cell</i> u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip <i>squamous</i>), neoplażma beninn
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**
	Rari	Lewkemija ¹)
	Mhux magħrufa	Limfoma tat-tip hepatosplenic T-cell ¹),

		Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika) ¹⁾ , Sarkoma ta' Kaposi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*	Komuni ħafna	Lewkopenja (li tinkludi newtrogenja u <i>agranulocytosis</i>), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, tromboċitopenija
	Mhux komuni	Purpura tromboċitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allergiji (li jinkludu l-allergija assoċjata ma' l-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarcoidosis ¹⁾ , infjammazzjoni vaskulari
	Rari	Anafilassi ¹⁾
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Żieda fil-lipidi
	Komuni	<i>Hypokalaemia</i> , żieda fl-aċtu uriku, is-sodju fid-demem ikun arormali, ipokalcimija, iperglicemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li tinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Parasteżija (inkluża ipoestesija), emigranja, tagħfis fuq l-għerq tan-nerv
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari ¹⁾ , tregħid, newropatija
	Rari	Sklerosi multipla, disturbi li jaffettwaw il- <i>myelin</i> tan-nervituri (bħal newrite fl-għajnejn, sindromu ta' Guillain-Barré) ¹⁾

Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Indeboliment tal-vista, konguntivite, blefarite, nefha fl-ghajnejn
	Mhux komuni	Viżjoni doppja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertigo
	Mhux komuni	Telf tas-smiġh, żanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb*	Komuni	Takikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardiku ¹⁾ , thabbit irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva
	Rari	Attakk tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma ta' l-aorta, sadd fl-arterji, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*	Komuni	Ażżma, dispneja, sogħla
	Mhux komuni	Embolizmu fil-pulmun ¹⁾ , mard tal-interstizju tal-pulmun, mard kroniku ta' mblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali ¹⁾
	Rari	Fibrozi tal-pulmun ¹⁾
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Uġiġh addominali, nawsja u rimettar
	Komuni	Emorragija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' reflux gastro-esofagali, sindromu sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfagja, edima fil-wiċċ
	Rari	Perforazzjoni tal-intestini ¹⁾

Disturbi fil-fwied u fil-marrara*	Komuni hafna	Żieda fl-enżimi tal-fwied
	Mhux komuni	Koleċistite u kolelitijasi, stejatożi tal-fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite riattivazzjoni tal-epatite B ¹⁾ epatite awtoimmuni ¹⁾
	Mhux magħrufa	Insuffiċjenza tal-fwied ¹⁾
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Raxx (li jinkludi raxx li jqaxxar il-ġilda)
	Komuni	Aggravar jew bidu ta' psorjażi (li jinkludu psorjażi tat tip palmoplantar pustular) ¹⁾ , urtikarja, tbenġil (li tinkludi l-purpura), dermatite (li tinkludi l-ekżema), onikoklasi, iperidrożisi, alopeċja ¹⁾ , ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq bil-lejl, marki fuq il-ġilda
	Rari	Erythema multiforme ¹⁾ , sindromu ta' Stevens-Johnson ¹⁾ , anġjoedema ¹⁾ , vaskulite tal-ġilda ¹⁾ , reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda ¹⁾
	Mhux magħrufa	Aggravar tas-sintomi tad-dermotomijosite ¹⁾
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue	Komuni hafna	Uġiġh muskolu-skeletrali
	Komuni	Spažmi fil-muskoli (li jinkludu żieda fil-livell tal- <i>creatine phosphokinase</i> fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijolizi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindromu bħal ta' lupus ¹⁾
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment renali, ematurja
	Mhux komuni	Qawmien bil-lejl għall-urinazzjoni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Disfunzjoni erettili

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata*	Komuni ħafna	Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fil-post tal-injezzjoni)
	Komuni	Ugħigh fis-sider, edima, deni ¹⁾
	Mhux komuni	Infjammazzjoni
Investigazzjonijiet*	Komuni	Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demem u fil-ħruġ tad-demem (li jinkludu żieda parzjali fil-ħin ta' <i>thromboplastin</i> attiv), test pożittiv ta' autoantibody (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda fil-blood lactate dehydrogenase
	Mhux magħrufa	Żieda fil-piż ²⁾
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqaq li jieħu iżjed fit-tul min-normal

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

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

¹⁾ li jinkludu informazzjoni minn rapporti spontanji

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

Hidradenitis suppurativa

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

Uveite

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

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

Infezzjonijiet

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

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

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

Fi studji kontrollati u open-label b'adalimumab fl-adulti u fit-tfal, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li għaw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkulosi (inklużi tuberkulosi b'ħafna għoqod tuberkulari mal-ġisem kollu u tuberkulosi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvađu (eż. histoplasmosis mifruxa jew barra l-pulmun, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis aspergillosis u listeriosis). Ħafna mill-każi ta' tuberkulosi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta nbdiet it-terapija u jistgħu jirriflettux x-xegħla ta' mard riegħed.

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

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjenti pedjatriċi ta' eta' bejn is-sentejn u 17-il sena b'espożizzjoni ta' 655.6 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite). Madankollu, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjenti b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda *Crohn* (*Crohn's disease*). Ebda tumuri malinni ma kienu osservati f'77 pazjenti pedjatriċi ma' espożizzjoni ta' 80.0 sena ta' pazjent waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'93 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 65.3 snin ta' pazjent waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'kolite ulċerattiva. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 snin ta' pazjenti waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite. .

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi piviali ta' adalimumab fl-adulti li damu sejr in mill-inqas 12-il ġimgħa fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jittwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*), *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorjasi, hidradenitis suppurativa, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva u uveite, tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' 6.8 (4.4, 10.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost 5,291 pazjent ikkurat b'adalimumab, kontra rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) kull 1,000 sena ta' pazjent fost 3,444 pazjent kontrollat (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humex melanoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 3.2 (1.3, 7.6) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-kanċer tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip *squamous* b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-porzjonijiet kontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji *extension open-label* li ġew kompluti u daww li għadhom sejr in bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u ieħor 3.3 snin, li jinkludu 6,427 pazjent u aktar minn 26,439 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li m'humex melanoma, hija ta' bejn wieħed u ieħor 8.5 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humex melanoma hija ta' bejn wieħed u ieħor 9.6 kull 1,000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u ieħor 1.3 kull 1,000 sena ta' pazjent. .

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003 sa Diċembru 2010, ir-rata rrappurtata b'mod spontanju ta' tumuri malinni, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika, hija

ta' bejn wiehded u ieħor 2.7 kull 1,000 sena ta' trattament ta' pazjenti. Ir-rati rrapportati b'mod spontanju ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wiehded u ieħor 0.2 u 0.3 kull 1,000 sena ta' trattament ta' pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

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

Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrih 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 kontrih stress. F'dawn il-provi, 11.9% tal-pazjenti kkurati b'adalimumab u 8.1% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo u bis-sustanza attiva użata bħala kontroll, li bdew bil-livelli tal-anti-korpi anti-nukleari negattivi, irrapportaw livelli pożittivi f' Ġimgha 24. Żewġ pazjenti minn 3441 li kienu kkurati b'adalimumab 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.

Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara

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

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

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) u kolite ulċerattiva fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 52 ġimgha. Kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'0.9 % tal-pazjenti ttrattati bi adalimumab u f'0.9 % tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ reġimi ta' dożaġġ ta' manteniment irrangati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-bidu li wkoll kienet irrangata skont il-piż tal-ġisem sa 52 ġimgha ta' trattament, kien hemm żidiet fl-ALT ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'2.6% (5/192) tal-pazjenti li li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bi Psorjasi tal-plakka bi durazzjoni ta' perjodu kkontrollat tvarja minn 12 sa 24 ġimgha, ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhew f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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

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

Fi provi kkontrollati ta' adalimumab (doži inizjali ta' 80 mg f'Ġimgha 0 segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le li jibdeu fl-1 Ġimgha) f'pazjenti adulti b'uveite sa 80 ġimgha b'esponiment medjan ta' 166.5 jiem u 105.0 ġurnata tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u tal-pazjenti ttrattati kkontrollati,

rispettivamente, elevazzjonijiet ta' $ALT \geq 3 \times 1\text{-ULN}$ sehhew f'2.4 % tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 2.4 % tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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

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

Trattament flimkien ma' azathioprine/6-mercaptopurine

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Effetti farmakodinamici

Wara l-kura b'adalimumab, ġie 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 adalimumab. Ġeneralment, il-pazjenti kkurati b'adalimumab hassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatika

Adalimumab ġie evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi klinici kollha ta' l-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab għall-kura ta' l-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji randomizzati, u *double-blind* u kontrollati ħafna. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 120 xahar.

Studju RA I evalwa 271 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena, ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas 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' adalimumab jew placebo ingħataw ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

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

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

Studju RA IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena. Il-pazjenti kienujew ma jafux li qegħdin jiehdu medicina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew thallew ikomplu 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 adalimumab jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 24 ġimgha.

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

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

L-iskop primarju fi studji RA I, II u III u l-iskop sekondarju fi Studju RA IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f'Ġimgħa 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju RA V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'Ġimgħa 52. F' ġimgħa 52, Studji III u V kellhom skop primarju addizzjonali tat-tfiegħ lura tal-progress tal-marda (kif jidher mir-rizultati ta' l-X-rays). Studju RA III ukoll għandu l-iskop primarju ta' bidliet bil-kwalità ta' ħajja. L-iskop primarju f'istudji RA VI u VII kien uġiġh fis-sit ta' injezzjoni immedjament wara l-injezzjoni kif imkejla minn VAS 0-10 ċm.

Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b'adalimumab li jilħqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA I, II u III. Ir-rizultati tal-prova fejn ingħatat doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le huma mqassra f'Tabella 5.

Tabella 5.
Risponsi għall-ACR fi provi kontrollati bil-plaċebo
(persentaġġ ta' pazjenti)

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

^a Studju RA I fl-24 ġimgħa, Studju RA II fis-26 ġimgħa, u Studju RA III fl-24 u t-52 ġimgħa

^b 40 mg adalimumab mogħti ġimgħa iva u ġimgħa le

^c MTX = methotrexate

** p < 0.01, adalimumab kontra l-plaċebo

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

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

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

Fi Studi RA I-IV, pazjenti ttrattati b'adalimumab laħqu risponsi statistikament sinifikanti għall-ACR 20 u 50 sa minn ġimgħa jew tnejn wara li nbeda t-trattament, meta mqabbla mal-placebo.

Fi Studju RA V li sar fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika li għada fil-bidu tagħha u li qatt ma ngħataw methotrexate, it-terapija kombinata b'adalimumab u methotrexate wasslet għal risponsi għall-ACR b'mod aktar mgħaġġel u li kienu sinifikament akbar f'Ġimgħa 52, milli meta ingħata methotrexate bħala kura waħdu u adalimumab bħala kura waħdu, u r-risponsi kienu mantenuti f'Ġimgħa 104 (ara Tabella 6).

Tabella 6.
Risponsi għall-ACR fi Studju RA V
(persentaġġ ta' pazjenti)

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

^a il-valur p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' methotrexate bħala monoterapija u adalimumab/methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

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

Fl-estensjoni open-label għal studju RA V, rati ta' rispons ACR ġew miżmuma meta kienu segwiti sa 10 snin. Minn 542 pazjenti li kienu randomizzati għal adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, 170 pazjent komplew b'adalimumab 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal 10 snin. Fost dawn,

154 pazjent (90.6 %) kellhom rispons għal ACR 20; 127 pazjent (74.7 %) kellhom rispons għal ACR 50; u 102 pazjent (60.0 %) kellhom rispons għal ACR 70.

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

Rispons radjografiku

Fi Studju RA III, fejn pazjenti kkurati b'adalimumab kienu ilhom ibatu mill-artrite rewmatika għal medja ta' 11-il sena, il-ħsara strutturali fil-ġogi kienet stmata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali *Sharp* (TSS, *Total Sharp Score*) u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ relatat ma' erożjoni u tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi. Fis-6 u fit-12-il xahar, pazjenti li ngħataw adalimumab/methotrexate urew progress radjografiku li huwa sinifikament inqas minn dak li urew pazjenti li jirċievu methotrexate waħdu (ara Tabella 7).

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

Tabella 7.
Tibdil medju radjografiku fuq perjodu ta' 12-il xahar fi Studju RA III

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

^a methotrexate

^b 95 % Intervalli ta' konfidenza għad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.

^c ibbażat fuq analizi tar-rank.

^d tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

Fi Studju RA V, il-ħsara strutturali fil-ġogi ġiet stmata radjografikament u ġiet espressa bħala bidla fil-Punteġġ Totali *Sharp* (ara Tabella 8).

Tabella 8.
Tibdil medju radjografiku f'Ġimgha 52 fi Studju RA V

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

^a il-valur p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' methotrexate bħala monoterapija u adalimumab/methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

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

Wara kura ta' 52 ġimgha u ta' 104 ġimghat, il-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-Puntegġ Totali Sharp ≤ 0.5) kien sinifikament oghla bit-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8 % u 61.2 % rispettivament) meta mqabbel ma' methotrexate bħala monoterapija (37.4 % u 33.5 % rispettivament, $p < 0.001$) u adalimumab bħala monoterapija (50.7 %, $p < 0.002$ u 44.5 %, $p < 0.001$ rispettivament).

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

Kwalità ta' hajja u funzjoni fiżika

Il-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa u mal-funzjoni fiżika, li f'Ġimgha 52 fi Studju RA III kienet skop primarju speċifikat minn qabel, ġiet stmata permezz tal-indiċi ta' diżabilità tal-Kwestjonarju li jassessja s- saħħa (HAQ, *Health Assessment Questionnaire*) fl-erba' provi oriġinali adegwati u kontrollati hafna li saru. Id-dożi/modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' adalimumab fl-erba' studji, urew titjib, mil-linja bażi sa Xahar 6, fl-indiċi ta' diżabilità ta' l-HAQ, liema titjib hu sinifikament ikbar meta pparagunat mal-placebo, u fi Studju RA II ġara l-isetss f'Ġimgha 52. Riżultati ta' l-istħarriġ tas-saħħa fil-forma l-qasira (SF 36) għad-dożi/ modi differenti ta' kif jingħata kollha ta' adalimumab fl-erba' studji li huma, jikkonfermaw dan, b' punti li huma statistikament sinifikanti fis-sommarju dwar il-komponent fiżiku (PCS), kif ukoll punti li huma statistikament sinifikanti fid-dominju 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 RA I, III u IV).

Fi Studju RA III, hafna mill-suġġetti kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li t komplet il-kura matul Ġimgha 520 (120 xahar) tat-trattament open-label. It-titjib fil-kwalità tal-hajja ġie mkejjejjel sa Ġimgha 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

Fi Studju RA V, it-titjib fl-indiċi ta' diżabilità HAQ u fil-komponent fiżiku ta' l-SF 36 wera titjib akbar ($p < 0.001$) għat-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate versu l-kura b'methotrexate u l-kura b'adalimumab wahdu f' Ġimgha 52, liema titjib baqa' mantenut matul Ġimgha 104. Fost il-250

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

Ugħigh fis-sit ta' injezzjoni

Għall-istudji crossover miġbura RA VI u VII, differenza statistikament sinifikanti għal ugħigh fis-sit ta' injezzjoni immedjatement wara d-dożaġġ giet osservata bejn adalimumab 40 mg/0.8 ml u adalimumab 40 mg/0.4 ml (medja VAS ta' 3.7 cm kontra 1.2 cm, l-iskala ta' 0 –10 cm, $P < 0.001$). Dan jirrappreżenta tnaqqis medjan ta' 84 % fl-ugħigh fis-sit ta' injezzjoni.

Psorijasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti b'psorijasi tal-plakka kronika (≥ 10 % involviment tal-BSA u l-Indiċi tal-Parti milquta mill-Psorijasi u s-Severità tagħha (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 jew ≥ 10) li kienu kandidati għat-terapija sistemika jew għall-fototerapija fi studji double-blind magħżula b'ordni addoċċ. 73 % tal-pazjenti miktuba fl-Istudji tal-Psorijasi I u II kienu diġà rċewew terapija sistemika jew fototerapija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti b'psorijasi tal-plakka kronika severa u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess hin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju double-blind magħżula b'ordni addoċċ (Studju tal-Psorijasi III).

L-Istudju tal-Psorijasi I (REVEAL) evalwa 1,212 pazjent fi tliet perjodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċewew il-plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgha mid-doża inizjali. Wara 16-il ġimgha ta' terapija, daww il-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' mill-inqas 75 (titjib fir-riżultat tal-PASI ta' mill-inqas 75 % relattiv għal-linja bażi), għaddew għal perjodu B u bdew jirċievu 40 mg adalimumab open-label ġimgha iva u ġimgha le. Pazjenti li f'Ġimgha 33 żammew rispons tal-PASI ta' ≥ 75 u li oriġinarjament kienu ġew magħżula b'ordni addoċċ biex jirċievu terapija attiva f'Perjodu A, reġġu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'Perjodu Ċ biex jirċievu 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le jew il-plaċebo għal 19-il ġimgha oħra. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-linja bażi medja tar-riżultat tal-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja bażi tal-Istima Ġenerali tat-Tabib (PGA, *Physician's Global Assessment*) varjat minn “moderat” (53 % tal-individwi li ġew inklużi) għal “sever” (41 %) għal “sever ħafna” (6 %).

L-Istudju tal-Psorijasi II (CHAMPION) qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kontra dik ta' methotrexate u tal-plaċebo f'271 pazjent. Il-pazjenti rċewew il-plaċebo, doża inizjali ta' 7.5 mg MTX segwita b'żieda fid-dożi sa Ġimgha 12, b'doża massima ta' 25 mg jew doża inizjali ta' 80 mg adalimumab segwita b'40 mg ġimgha iva u ġimgha le (li bdiet tingħata ġimgha wara li nġhatat id-doża inizjali) għal 16-il ġimgha. M'hemm l-ebda *data* disponibbli li tqabbel adalimumab u MTX wara 16-il ġimgha ta' terapija. Pazjenti li rċewew MTX li kellhom rispons tal-PASI ta' ≥ 50 f'Ġimgha 8 u/jew Ġimgha 12 ma rċewewx aktar dożi miżjuda. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-linja bażi medja tar-riżultat tal-PASI kienet ta' 19.7 u l-linja bażi tar-riżultat PGA varjat minn “ħafif” (< 1 %) għal “moderat” (48 %) għal “sever” (46 %) għal “sever ħafna” (6 %).

Il-pazjenti li pparteċipaw f'Fażi 2 u Fażi 3 tal-istudji tal-psorijasi kollha setgħu jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni open-label, li matula adalimumab ingħata għal mill-inqas 108 ġimghat addizzjonali.

Fl-istudji tal-Psorijasi I u II, l-iskop primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li rnexxielhom jilhqu rispons tal-PASI ta' 75 mil-linja bażi f'Ġimgha 16 (ara Tabelli 9 u 10).

Tabella 9.
Studju Ps I (REVEAL) – riżultati tal-effikaċja f'16-il ġimgha

	Plaċebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg eow N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b

	Plaċebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg eow N = 814 n (%)
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: Xejn/minimali	17 (4.3)	506 (62.2) ^b
^a Persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons tal-PASI ta' 75 ġie kkalkulat b'hal rata rranġata skont iċ-ċentru		
^b p < 0.001, adalimumab kontra l-plaċebo		

Tabella 10.
Studju Ps II (CHAMPION) – riżultati tal-effikaċja f'16-il ġimgha

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

Fl-Istudju I tal-Psorijasi, 28 % tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġġu gew magħżula b'ordni addoċċ għall-plaċebo f'Ġimgha 33 meta mqabbla ma' 5 % li komplew jirċievu adalimumab, p < 0.001, esperjenzaw “telf ta' rispons adegwat” (riżultat tal-PASI wara Ġimgha 33 u f'Ġimgha 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons tal-PASI ta' < 50 relattiv għal-linja bażi b'zieda minima ta' 6 punti fir-riżultat tal-PASI relattiv għal Ġimgha 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li ntgħażlu b'ordni addoċċ biex jirċievu l-plaċebo, li mbagħad gew miktuba fil-prova ta' estensjoni open-label, 38 % (25/66) u 55 % (36/66) reġġu laħqu rispons tal-PASI ta' 75 wara 12 u 24 ġimgha ta' trattament mill-ġdid, rispettivament.

Fl-Istudju tal-Psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons għal PASI 75 f'Ġimgha 16 u Ġimgha 33 ingħataw terapija kontinwa b'adalimumab għal 52 ġimgha, u komplew jingħataw adalimumab fil-prova ta' estensjoni open-label. Wara perjodu addizzjonali ta' 108 ġimghat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgha), f'dawn il-pazjenti r-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta' 74.7 % u 59.0 %, rispettivament. Wara perjodu ta' 108 ġimghat addizzjonali ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgha), f'analizi fejn il-pazjenti kollha li ma baqgħux jipparteċipaw fl-istudju minhabba li esperjenzaw avvenimenti avversi jew minhabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li žiedu d-doża, kienu meqjusa b'hal pazjenti li ma rrispondewx għat-trattament. F'dawn il-pazjenti r-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta' 69.6 % u 55.7 %, rispettivament.

Fi studju ta' estensjoni open-label, total ta' 347 pazjent li kellhom rispons stabbli għat-trattament ipparteċipaw f'evalwazzjoni ta' x'jiġri meta jitwaqqaf u jerga' jinbeda t-trattament. Matul il-perjodu ta' rtirar, maż-żmien reġġu tfaċċaw sintomi tal-psorijasi, u l-perjodu medjan ta' żmien li għadda sakemm reġġu tfaċċaw is-sintomi (is-sintomi marru lura għal “moderat” jew aghar skont il-PGA) kien ta' bejn wiehied u iehor 5 xhur. L-ebda wiehied minn dawn il-pazjenti ma reġa' mar lura għal li kien matul il-perjodu ta' rtirar. Total ta' 76.5 % (218/285) tal-pazjenti li daħlu fil-perjodu tat-trattament mill-ġdid kellhom rispons ta' PGA “xejn” jew “minimali” wara 16-il ġimgha ta' trattament mill-ġdid, irrispettivament jekk dawn irkadewx matul l-irtirar (69.1 % [123/178] u 88.8 % [95/107] għal pazjenti li rkadew u li ma rkadewx waqt il-perjodu ta' rtirar, rispettivament). Matul il-perjodu li matulu reġa' nbeda t-trattament ġie osservat profil tas-sigurtà simili għal dak li ġie osservat qabel l-irtirar.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi f'Ġimgha 16 meta mqabbel mal-placebo (Studji I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fid-DLQI (Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità tal-Ħajja, *Dermatology Life Quality Index*). Fi Studju I, it-titjib fir-riżultati tal-komponent fiżiku u mentali fil-qosor tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbel mal-placebo.

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

Fl-Istudju tal-Psorijasi III (REACH), l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab kienu kkumparati mal-placebo f'72 pazjent bi psorijasi tal-plakka kronika minn moderata sa severa u psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn. Pazjenti rċewew doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le (li bdiet tinghata wara li għaddiet ġimgha mid-doża inizjali) jew placebo għal 16-il ġimgha. F'Ġimgha 16, kien hemm proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti li rċewew adalimumab laħqu PGA ta' 'xejn' jew 'kważi xejn' għal psorijasi fl-idejn u/jew fis-saqajn meta mqabbel mal-pazjenti li rċewew il-placebo (30.6 % kontra 4.3 %, rispettivament [$P = 0.014$]).

Fi Studju Psorijasi IV ġew imqabbla l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ma' placebo f'217 pazjent adult b'psorijasi tad-dwiefer moderata sa severa. Il-pazjenti rċewew doża tal-bidu ta' 80 mg adalimumab segwit minn 40 mg ġimgha iva u ġimgha le (din tinbeda minn ġimgha wara d-doża tal-bidu) jew placebo għal 26 ġimgha segwit minn trattament ta' adalimumab open-label għal 26 ġimgha addizzjonali. Valutazzjoni tal-psorijasi tad-dwiefer tinkludi l-Indiċi Modifikat tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), l-Evalwazzjoni Globali tat-Tobba tal-Psorijasi tad-Dwiefer (PGA-F, *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) (ara Tabella 11). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti b'psorijasi tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involviment tal-ġilda ($BSA \geq 10\%$ (60 % tal-pazjenti) u $BSA < 10\%$ u $\geq 5\%$ (40 % tal-pazjenti)).

Tabella 11.
Ps Studju IV riżultati tal-effikaċja f'16, 26 u 52 ġimgha

Punt ta' Tmiem	Ġimgha 16 Ikkontrollat bi Placebo		Ġimgha 26 Ikkontrollat bi Placebo		Ġimgha 52 Open-label
	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg eow N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg eow N = 109	adalimumab 40 mg eow N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0a	3.4	46.6a	65.0
PGA-F xejn/minimali u titjib ta' ≥ 2 gradi (%)	2.9	29.7a	6.9	48.9a	61.3
Bidla Perċentwali tat-Total tad-Dwiefer NAPSI (%)	-7.8	-44.2 a	-11.5	-56.2a	-72.2
^a $p < 0.001$, adalimumab kontra placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

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

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

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

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

Rispons Klinik

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

F'Ġimgħa 12, proporzjon oġġla b'mod sinifikanti ta' pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra l-placebo kisbu HiSCR. F'Ġimgħa 12, proporzjon oġġla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fi Studju HS-II esperjenzaw tnaqqis klinikament rilevanti fl-uġiġ fil-ġilda relatati ma' HS (ara t-Tabella 12). Pazjenti ttrattati b'adalimumab kellhom tnaqqis b'mod sinifikanti fir-riskju li l-marda terġa' toħroġ matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament.

Tabella 12.
Riżultati tal-effikaċja fi 12-il ġimgħa, HS Studji I u II

	HS Studju I		HS Studju II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa	Placebo	Adalimumab 40 mg Kull Ġimgħa
Hidradenitis Suppurativa Rispons Klinik (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26.0 %)	N = 153 64 (41.8 %)*	N = 163 45 (27.6 %)	N = 163 96 (58.9 %)**
≥ 30 % Tnaqqis fl-Uġiġ fil-Ġilda ^b	N = 109 27 (24.8 %)	N = 122 34 (27.9 %)	N = 111 23 (20.7 %)	N = 105 48 (45.7 %)**
^a * <i>P</i> < 0.05, ** <i>P</i> < 0.001, adalimumab kontra placebo Fost il-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod każwali. ^b Fost pazjenti b'linja bażi ta' evalwazzjoni fl-uġiġ fil-ġilda relatati ma' HS ta' ≥ 3, ibbażat fuq Klassifikazzjoni ta' Skala Numerika 0 – 10; 0 = l-ebda uġiġ fil-ġilda, 10 = ħafna wġiġ fil-ġilda daqs kemm tista' timmagina.				

Trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' aggravar ta' axxessi

u fistuli li jnixxu. Madwar darbtejn il-proporzjon ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo fl-ewwel 12-il ġimgha ta' Studji HS-I u HS-II, meta mqabbla ma' dawk fil-grupp ta' adalimumab kellhom aggravar ta' axxessi (23.0 % vs 11.4 %, rispettivament) u fistuli li jnixxu (30.0 % vs 13.9 %, rispettivament).

Titjib akbar f'Ġimgha 12 mil-linja bażi meta mqabbla mal-placebo kienu muriġa fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa speċifika għall-ġilda, kif imkejla bl-Indiċi tad-Dermatoloġija dwar il-Kwalità tal-Ĥajja (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; Studji HS-I u HS-II), is-sodisfazzjon globali tal-pazjent bi trattament mediku kif imkejjel mill-Kwestjonarju dwar is-Sodisfazzjon tat-Trattament - medikazzjoni (TSQM, *Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*; Studji HS-I u HS-II), u s-saħħa fiżika kif imkejla mill-punteġġ sommarju tal-komponent fiżiku tal-SF-36 (Studju HS-I).

F'pazjenti li għandhom mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgha f'Ġimgha 12, ir-rata ta' HiSCR f'Ġimgha 36 kienet oġħla f'pazjenti li komplew adalimumab kull ġimgha milli f'pazjenti li l-frekwenza tad-dożaġġ kienet imnaqqsa għal ġimgha iva u ġimgha le, jew li fihom it-trattament kien irtirat (ara t-Tabella 13).

Tabella 13.

Proporzjon ta' pazjenti^a li kisbu HiSCR^b fil-ġimghat 24 u 36 wara trattament assenjat mill-ġdid minn adalimumab kull ġimgha f'ġimgha 12

	Placebo (trattament irtirat) N = 73	Adalimumab 40 mg ġimgha iva u ġimgha le N = 70	Adalimumab 40 mg kull ġimgha N = 70
Ġimgha 24	24 (32.9 %)	36 (51.4 %)	40 (57.1 %)
Ġimgha 36	22 (30.1 %)	28 (40.0 %)	39 (55.7 %)
^a Pazjenti b'mill-inqas rispons parzjali għal adalimumab 40 mg kull ġimgha wara 12-il ġimgha ta' trattament.			
^b Pazjenti li laħqu l-kriterji speċifikati fil-protokoll għat-telf ta' rispons jew ebda titjib ġew mitluba jtemmu mill-istudju u kienu magħduda bħala pazjenti li ma wrewx rispons.			

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

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

Il-marda ta' Crohn

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew stmati f'aktar minn 1,500 pazjent b'marda ta' Crohn attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) ta' ≥ 220 u ≤ 450) fi studji double-blind, kontrollati bil-placebo, li saru b'ordni addoċċ. Dożi stabbli ta' aminosalicylates, kortikosteroidi, u/jew sustanzi immunomodulatorji meħuda fl-istess waqt, kienu permessi u 80 % tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas waħda minn dawn il-mediċini.

Il-bidu ta' remissjoni klinika (definita bħala CDAI < 150) ġie evalwat f'żewġ studji, studju CD I (CLASSIC I) u studju CD II (GAIN). Fi studju CD I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma bl-addoċċ f'wieħed minn erba' gruppi ta' trattament; placebo f'Ġimghat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2, 80 mg f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2, u 40 mg f'Ġimgha 0 u 20 mg f'Ġimgha 2. Fi studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqghu juru rispons għat-trattament jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2 jew placebo 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.

Iż-żamma ta' remissjoni klinika ġiet evalwata fi studju CD III (CHARM). Fi studju CD III, 854 pazjent irċevew 80 mg f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2, open-label. F'Ġimgha 4, il-pazjenti ġew imqassma bl-addoċċ biex jingħataw 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, 40 mg kull ġimgha, jew placebo għal tul ta' studju totali ta' 56 ġimgha. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f'CDAI $\geq$ 70) f'ġimgha 4 ġew isseparati minn mal-oħrajn u ġew analizzati separatement minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'Ġimgha 4. It-tnaqqis tal-kortikosteroidi ftit ftit sakemm jitwaqqfu totalment, kien permess wara Ġimgha 8.

Ir-rati ta' bidu ta' remissjoni u rispons fi studju CD I u studju CD II huma preżentati f'Tabella 14.

Tabella 14.
Bidu ta' remissjoni klinika u rispons (persentaġġ ta' pazjenti)

	Studju CD I: Pazjenti Li Qatt Ma Hadu Infiximab			Studju CD II: Pazjenti Li Kienu Diġà Hadu Infiximab Qabel	
	Placebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Ġimgha 4					
Remissjoni klinika	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Rispons kliniku (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

*p < 0.001

**p < 0.01

Rati simili ta' remissjoni ġew osservati għar-regimi tal-bidu ta' 160/80 mg u 80/40 mg sa Ġimgha 8 u, fil-grupp ta' 160/80 mg, l-effetti avversi ġew innutati b'mod aktar frekwenti.

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

In-numru ta' każijiet li kienu jehtieġu li jmorru l-isptar jew jiġu operati naqas b'mod statistikament sinifikanti meta adalimumab kien imqabbal mal-placebo f'Ġimgha 56.

Tabella 15.
Iż-żamma ta' remissjoni klinika u rispons (persentaġġ ta' pazjenti)

	Placebo	40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le	40 mg adalimumab kull ġimgha
Ġimgha 26	N = 170	N = 172	N = 157
Remissjoni klinika	17 %	40 %*	47 %*
Rispons kliniku (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pazjenti li kellhom remissjoni mingħajr steroidi għal $\geq$ 90 ġurnata ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Ġimgha 56	N = 170	N = 172	N = 157
Remissjoni klinika	12 %	36 %*	41 %*

	Plaċebo	40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le	40 mg adalimumab kull ġimgħa
Rispons kliniku (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pazjenti li kellhom remissjoni mingħajr steroidi għal ≥ 90 ġurnata ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Minn dawk li rċevew kortikosteroidi fil-linja bażi

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

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

Kwalità tal-Hajja

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

Kolite ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dozi multipli ta' adalimumab ġew stmati f'pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva moderata sa severa (Punteġġ Mayo 6 sa 12 b'sottopunteġġ ta' 2 sa 3 bl-endoskopija) fi studji kkontrollati bi plaċebo, randomizzati u double-blind.

Fi studju UC-I, 390 pazjent li ma kinux ħadu antagonisti tat-TNF fil-passat kienu randomizzati biex jew jirċievu l-plaċebo f'Ġimgħat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwit minn 80 mg f'Ġimgħa 2, jew 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwit minn 40 mg f'Ġimgħa 2. Wara Ġimgħa 2, pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' adalimumab irċevew 40 mg eow. Ir-remissjoni klinika (definita b'ħala Punteġġ Mayo ta' ≤ 2 bl-ebda sottopunteġġ ta' > 1) ġiet evalwata f' Ġimgħa 8.

Fi studju UC-II, 248 pazjent irċevew 160 mg ta' adalimumab f'Ġimgħa 0, 80 mg f'Ġimgħa 2 u 40 mg eow minn hemm 'il quddiem, filwaqt li 246 pazjent irċevew plaċebo. Ir-riżultati kliniċi ġew evalwati fuq il-bidu tar-remissjoni klinika f'Ġimgħa 8 u jekk inżammitx ir-remissjoni klinika f'Ġimgħa 52.

Pazjenti li ngħataw 160/80 mg adalimumab kellhom remissjoni klinika f'perċentwali akbar li kienu statistikament sinifikanti meta mqabbla ma' plaċebo f'Ġimgħa 8 fi studju UC-I (18 % vs 9 % rispettivament, p = 0.031) u fi studju UC-II (17 % vs 9 % rispettivament, p = 0.019). Fi studju UC-II, minn dawk il-pazjenti ttrattati b'adalimumab li kellhom remissjoni f'Ġimgħa 8, 21/41 (51 %) kellhom ukoll remissjoni f'Ġimgħa 52.

Riżultati li ħargu mill-popolazzjoni generali tal-istudju UC-II huma preżentati f'Tabella 16.

Tabella 16.
Rispons, remissjoni u fejqan tal-mukuża fi Studju UC-II
(persentaġġ ta' pazjenti)

	Plaċebo	Adalimumab 40 mg eow
Ġimgha 52	N = 246	N = 248
rispons kliniku	18 %	30 %*
remissjoni klinika	9 %	17 %*
fejqan tal-mukuża	15 %	25 %*
remissjoni mingħajr sterojdi għal ≥ 90 ġurnata ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
ġimgha 8 and 52		
rispons li nżamm	12 %	24 %**
remissjoni li nżammet	4 %	8 %*
fejqan tal-mukuża li nżamm	11 %	19 %*

Remissjoni klinika hija l-punteġġ Mayo ta' ≤ 2 bl-ebda sottopunteġġ ta' > 1 ;
Rispons kliniku huwa tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ Mayo ta' ≥ 3 punti u ≥ 30 % flimkien ma' tnaqqis fis-sottopunteġġ tal-fsada rektali b'sottopunteġġ [RBS, *rectal bleeding subscore*] ta' ≥ 1 jew RBS assolut ta' 0 jew 1;

*p < 0.05 għal adalimumab vs plaċebo bil-proporzjonijiet imqabblin flimkien

**p < 0.001 għal adalimumab vs plaċebo bil-proporzjonijiet imqabblin flimkien

^a Minn dawk li rċevew kortikosteroidi fil-linja bażi

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

Bejn wieħed u ieħor 40 % tal-pazjenti fi studju UC-II kellhom trattament qabel b'anti-TNF b'infliximab u li ma ħadimx. L-effikaċja ta' adalimumab f'dawk il-pazjenti kienet anqas min dik f'pazjenti li ma kinux ħadu anti-TNF qabel. Fost dawk il-pazjenti li ma ħadimx trattament qabel b'anti-TNF, ir-remissjoni f' Ġimgha 52 intlaħqet fi 3 % bi plaċebo u f'10 % b'adalimumab.

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

Rati ta' dhul fl-isptar

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

Kwalità tal-Hajja

Fl-istudju UC-II, trattament b'adalimumab irriżulta f'titjib fil-punteġġ tal-Kwestjonarju tal-Marda tal-Infjammazzjoni tal-Musrana (IBDQ, *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Uveite

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

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

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

L-iskop primarju tal-effikaċja fiż-żewġ studji kien 'żmien għall-falliment tat-trattament'. Falliment tat-trattament kien definit minn eżitu b'multikomponenti bbażat fuq infjammazzjoni tal-chorioretinal u/jew infjammazzjoni tal-leżjonijiet vaskulari tar-retina, grad taċ-ċelluli tal-kompartiment anterjuri (AC, *anterior chamber*), grad taċ-ċpar vitriju (VH, *vitreous haze*) u l-aqwa akutezza kkoreġuta tal-vista (BCVA, *best corrected visual acuity*).

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

Rispons Klinikali

Riżultati minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw placebo (ara t-Tabella 17). Iż-żewġ studji wrew effett kmieni u sostnut ta' adalimumab fuq ir-rata tal-falliment tat-trattament kontra l-placebo (ara Figura 1).

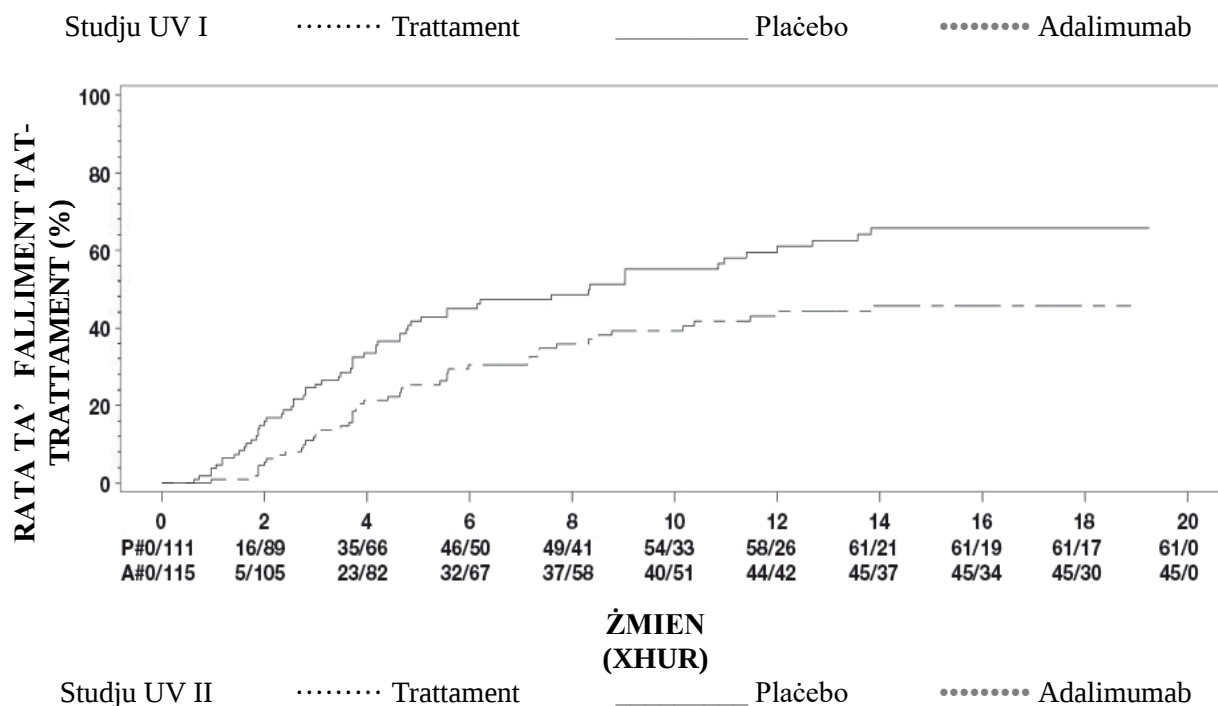
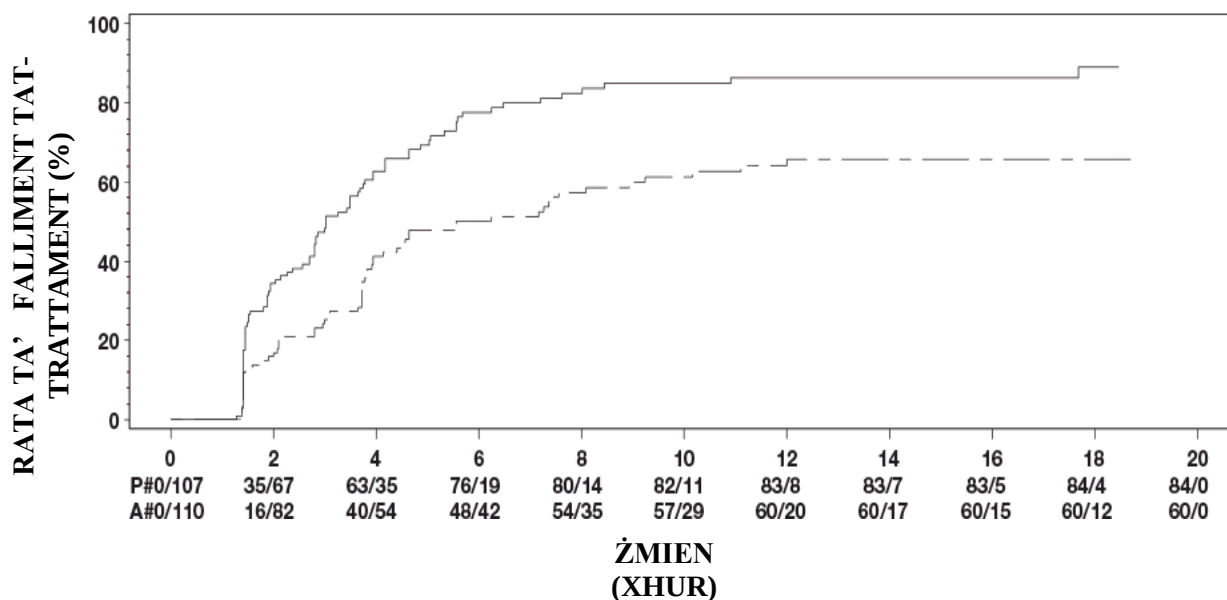
Tabella 17.
Żmien għall-falliment tat-trattament fi Studji UV I u UV II

Trattament tal-analiżi	N	Falliment N (%)	Żmien medjan sal-falliment (xhur)	HR ^a	CI ta' 95 % għal HR ^a	valur p ^b
żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 fi studju UV I						
analizi primarja (ITT)						
placebo	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 2 fi studju UV II						
analizi primarja (ITT)						
placebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

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

- ^a HR ta' adalimumab vs placebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.
- ^b valur p fuq 2 naħat minn test log rank.
- ^c NE = not estimable (ma jistax jiġi stmat). Anqas minn nofs l-individwi f'riskju kellhom avveniment.

Figura 1. Kurvi Kaplan-Meier li Jiġbru fil-Qosor iż-Żmien għall-Falliment tat-Trattament fi jew wara Ġimgha 6 (Studju UV I) jew Ġimgha 2 (Studju UV II)



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

Fi Studju UV I kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti favur adalimumab kontra placebo għal kull komponent tal-falliment tat-trattament. Fi Studju UV II, kienu osservati differenzi

statistikament sinifikanti għal akutezza viżiva biss, iżda l-komponenti l-oħra kienu numerikament favur adalimumab.

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

Kwalità tal-Hajja

Eżiti rrapportati mill-pazjent rigward il-funzjoni relatata mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tas-sottopunteggi b'differenzi medji statistikament sinifikanti għal viżjoni ġenerali, uġiġh fl-għajnejn, viżjoni fil-qrib, is-saħħa mentali, u puntegg totali fi Studju UV I, u għall-viżjoni ġenerali u s-saħħa mentali fl-Istudju UV II. Effetti relatati mal-viżjoni ma kinux numerikament favur ta' adalimumab għall-viżjoni tal-kulur fi Studju UV I u għall-viżjoni tal-kulur, il-vista periferali u l-viżjoni fil-qrib fi Studju UV II.

Immunogeniċità

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

Pazjenti fi studji ta' artrite rewmatika I, II u III ġew ittestjati għal anti-korpi ta' kontra adalimumab f'diversi hinijiet waqt il-perijodu ta' mis-6 sat-12 -il xahar. Fil-provi pivitali, anti-korpi kontra adalimumab kienu identifikati fi 5.5% (58/1053) tal-pazjenti ikkurati b'adalimumab, imqabbla ma' 0.5% (2/370) 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 mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), anti-korpi ta' kontra adalimumab ġew identifikati f'7/269 suġġett (2.6%) u f'19/487 suġġett (3.9%) li għandhom kolite ulċerattiva.

F'pazjenti adulti li jbatu mill-psorijasi, ġew identifikati anti-korpi ta' kontra adalimumab f'77/920 suġġett (8.4%) ikkurati b'adalimumab biss.

F'pazjenti adulti li jbatu minn psorijasi tat-tip li tikkawża qoxra mhux normali fuq il-ġilda li kienu qegħdin jingħataw terapija fit-tul b'adalimumab biss u li pparteċipaw fi studju li fih titwaqqaf u terġa' tinbeda l-kura, ir-rata ta' anti-korpi għal adalimumab wara li reġġet inbdiet il-kura (11 minn 482 suġġett, 2.3%) kienet simili għar-rata li ġiet osservata qabel ma twaqqfet il-kura (11 minn 590 suġġett, 1.9%).

F'pazjenti bi hidradenitis suppurativa moderata sa severa, antikorpi ta' anti-adalimumab ġew identifikati fil-10/99 suġġetti (10.1%) trattati b'adalimumab.

F'pazjenti bill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*) fi tfal attiva minn moderata sa severa, ir-rata ta' żvilupp ta' antikorpi ta' anti-adalimumab f'pazjenti li qed jirċievu adalimumab kienet 3.3%.

F'pazjenti b'uveite mhux infettiva, antikorpi kontra adalimumab ġew identifikati fl-4.8% (12/249) tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab.

F'pazjenti b'kolite ulċerattiva pedjatrika attiva li hi minn moderata sa severa, ir-rata ta' żvilupp ta' antikorpi ta' kontra adalimumab f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab kienet 3%.

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.

Popolazzjoni pedjatrika

Hidradenitis suppurativa fl-adolesxenti

M'hemm l-ebda prova klinika b'adalimumab f'pazjenti adolesxenti b'HS. Effikaċja ta' adalimumab għat-trattament ta' pazjenti adolesxenti b'HS hija mbassra bbażata fuq l-effikaċja u r-relazzjoni ta' esponiment u rispons murija f'pazjenti adulti b'HS u l-probabbiltà li l-kors tal-marda, il-patofizjoloġija, u l-effetti tal-medicina jkunu sostanzjalment simili għal daww tal-adulti fl-istess livelli ta' esponiment. Sigurtà tad-doża rakkomandata ta' adalimumab fil-popolazzjoni adolesxenti b'HS hija bbażata fuq cross-indication tal-profil tas-sigurtà ta' adalimumab kemm f'adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi b'doži simili jew iżjed frekwenti (ara sezzjoni 5.2).

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

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

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

F'Ġimgħa 4, l-individwi kienu magħżula b'mod każwali 1:1 fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom ta' dak iż-żmien għal reġimi ta' manteniment b'Doża Baxxa jew b'Doża Standard kif indikat f'Tabella 18.

Tabella 18. Reġim ta' Manteniment

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

Riżultati tal-effikaċja

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

Ir-rati ta' remissjoni klinika u rispons kliniku (definiti bħala tnaqqis fir-riżultat tal-PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mil-linja bażi) huma preżentati f'Tabella 19. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori huma preżentati f'Tabella 20.

Tabella 19.
Studju ta' CD fit-Tfal
Remissjoni u rispons kliniċi tal-PCDAI

	Doża Standard 40/20 mg eow N = 93	Doża Baxxa 20/10 mg eow N = 95	Valur p*
Ġimgha 26			
Remissjoni klinika	38.7 %	28.4 %	0.075
Rispons kliniku	59.1 %	48.4 %	0.073
Ġimgha 52			
Remissjoni klinika	33.3 %	23.2 %	0.100
Rispons kliniku	41.9 %	28.4 %	0.038
* valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa.			

Tabella 20.
Studju ta' CD fit-Tfal
Twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori u remissjoni tal-fistla

	Doża standard 40/20 mg eow	Doża baxxa 20/10 mg eow	Valur p¹
Twaqqif tal-Kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
Ġimgha 26	84.8 %	65.8 %	0.066
Ġimgha 52	69.7 %	60.5 %	0.420
Twaqqif tal-Immunomodulatori²	N = 60	N = 57	
Ġimgha 52	30.0 %	29.8 %	0.983
Remissjoni tal-fistla³	N = 15	N = 21	
Ġimgha 26	46.7 %	38.1 %	0.608
Ġimgha 52	40.0 %	23.8 %	0.303

¹ valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa.

² Terapija bl-immunosuppressanti setgħet tkun imwaqqfa biss f'Ġimgha 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu laħaq il-kriterju tar-rispons kliniku

³ definita bħala l-gheluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-Linja Baži għal mill-inqas 2 viżti konsekuttivi wara l-Linja Baži

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

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

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

Kolite ulċerattiva pedjatrika

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

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

F'Ġimgha 8, 62 pazjent li wrew rispons kliniku skont il-Punteġġ Mayo Parzjali (PMS; iddefinit b'hala tnaqqis fil-PMS ta' ≥ 2 punti u ta' $\geq 30\%$ mil-Linja bażi) ntgħażlu b'mod każwali f'numri ndaqs biex jirċievu trattament ta' manteniment double-blind b'adalimumab b'doża ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) kull ġimgha (ew, *every week*), jew doża ta' manteniment ta' 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) ġimgha iva u ġimgha le (eow, *every other week*). Qabel emenda fid-disinn tal-istudju, 12-il pazjent addizzjonali li wrew rispons kliniku skont il-PMS intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu placebo iżda ma għew inklużi fl-analiżi ta' konferma tal-effikaċja.

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

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

Riżultati tal-Effikaċja

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

Ir-rati ta' remissjoni klinika skont il-PMS f'Ġimgha 8 għal pazjenti f'kull wieħed mill-gruppi ta' induzzjoni ta' adalimumab double-blind huma ppreżentati f'Tabella 21.

Tabella 21. Remissjoni Klinika skont il-PMS wara 8 Ġimghat

	Adalimumab^a Massimu ta' 160 mg f'Ġimgha 0 / Placebo f'Ġimgha 1 N=30	Adalimumab^{b, c} Massimu ta' 160 mg f'Ġimgha 0 u f'Ġimgha 1 N=47
Remissjoni klinika	13/30 (43.3%)	28/47 (59.6%)
^a Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0, placebo f'Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2 ^b Adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2 ^c Mhux inkluża d-doża ta' induzzjoni open-label ta' adalimumab 2.4 mg/kg (massimu ta' 160 mg) f'Ġimgha 0 u Ġimgha 1, u 1.2 mg/kg (massimu ta' 80 mg) f'Ġimgha 2 Nota 1: Iż-żewġ gruppi ta' induzzjoni rċiew 0.6 mg/kg (massimu ta' 40 mg) f'Ġimgha 4 u Ġimgha 6 Nota 2: Il-pazjenti b'valuri neqsin f'Ġimgha 8 kienu kkunsidrati li ma ssodisfawx il-punt aħhari		

F'Ġimgha 52, ir-remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, ir-rispons kliniku skont l-FMS (iddefinit bhala tnaqqis fil-Puntegġ Mayo ta' ≥ 3 punti u ta' $\geq 30\%$ mil-Linja bażi) f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, il-fejqan tal-mukoża skont l-FMS (iddefinit bhala puntegġ Mayo bl-endoskopju ≤ 1) f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8, remissjoni klinika skont l-FMS f'dawk li rkadew f'Ġimgha 8, u l-proporzjon ta' individwi f'remissjoni minghajr kortikosteroidi skont l-FMS f'dawk li kellhom rispons f'Ġimgha 8 kienu evalwati f'pazjenti li rċiew adalimumab b'dożi ta' manteniment massimi double-blind ta' 40 mg eow (0.6 mg/kg) u ta' 40 mg ew (0.6 mg/kg), u għall-gruppi kkombinati tad-doża ta' manteniment double-blind (Tabella 22).

Tabella 22. Riżultati tal-Effikaċja f' Ġimgha 52

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

Il-punti ahħarin esploratorji addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu r-rispons kliniku skont l-Indiċi tal-Attività tal-Kolite Ulċerattiva Pedjatrika (PUCAI, *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (definit bhala tnaqqis fil-PUCAI ta' ≥ 20 punt mil-Linja bażi) u remissjoni klinika skont il-PUCAI (definit bhala PUCAI ta' < 10) f'Ġimgha 8 u Ġimgha 52 (Tabella 23).

Tabella 23. Riżultati tal-Punti Ahħarin Esploratorji skont il-PUCAI

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

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

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

Kwalità tal-ħajja

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

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

Uveite pedjatrika

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

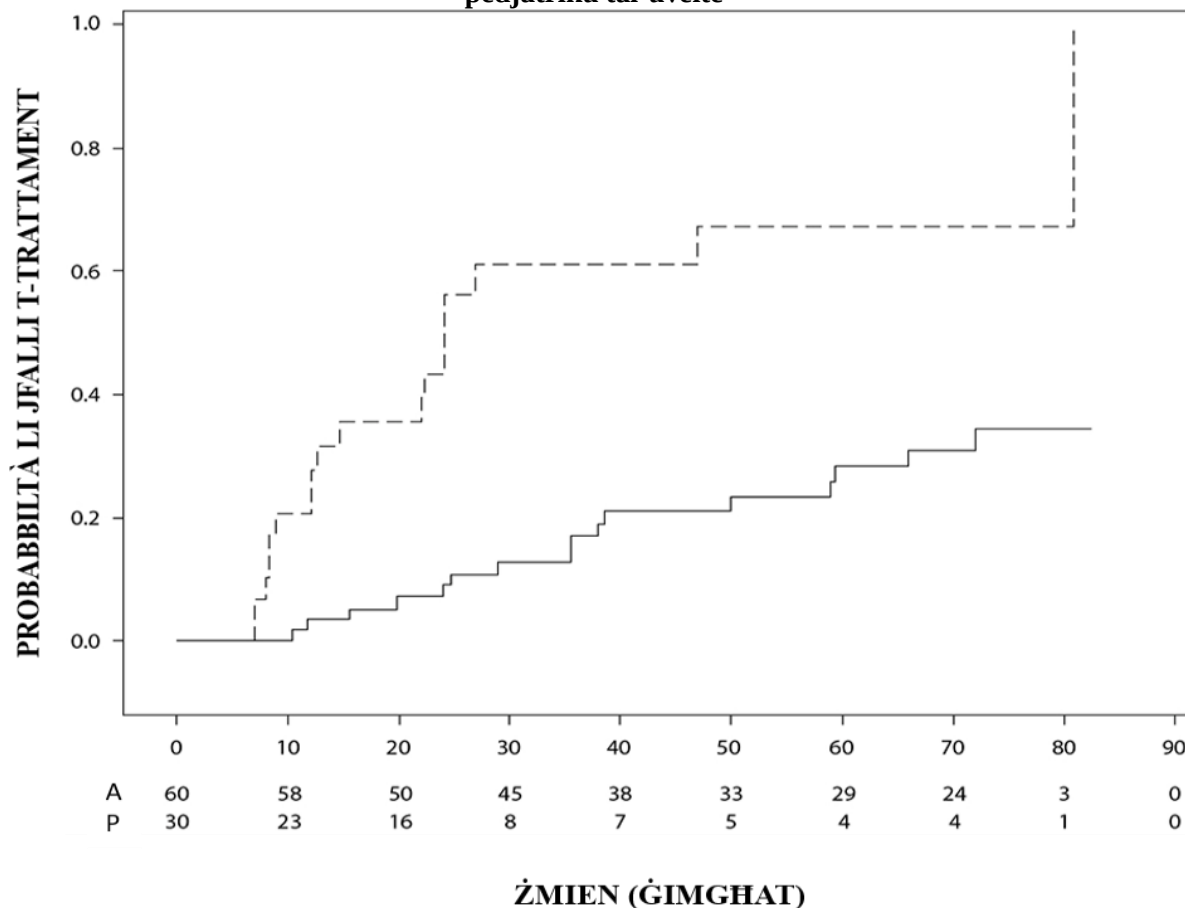
Il-punt tat-tmien primarju kien 'iż-żmien għall-falliment tat-trattament'. Il-kriterji li jiddeterminaw il-falliment tat-trattament kienu infjammazzjoni okulari li aggrawaw jew sostnew nuqqas ta' titjib, titjib parzjali bl-iżvilupp ta' komorbiditajiet okulari sostnuti jew deterjorament ta' komorbiditajiet okulari, użu mhux permess ta' mediċini konkomitanti, u sospensjoni tat-trattament għal perjodu estiż ta' żmien.

Rispons kliniku

Adalimumab ittardja b'mod sinifikanti ż-żmien għall-falliment tat-trattament, meta mqabbel mal-placebo (ara Figura 2, $P < 0.0001$ minn test log rank). Iż-żmien medjan għall-falliment tat-trattament kien ta' 24.1 ġimgħa għal individwi ttrattati bi placebo, filwaqt li ż-żmien medjan għall-falliment fit-trattament ma setax jiġi stmat għal individwi ttrattati b'adalimumab għax inqas minn nofshom kellhom falliment fit-trattament. Adalimumab naqqas b'mod sinifikanti r-riskju ta' falliment tat-trattament

b'75 % meta mqabbel mal-plaċebo, kif inhu muri mill-proporzjon ta' periklu (HR = 0.25 [CI ta' 95 %: 0.12, 0.49]).

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



Trattamento

----- Plaċebo

———— Adalimumab

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

Wara t-tehid taht il-gilda ta' doża waħda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kienu bil-mod, bl-oġġla punt ta' konċentrazzjoni fis-serum jintlaħaq madwar 5 ijiem wara l-ġħoti. Il-biodisponibiltà medja assoluta ta' adalimumab stmata minn tliet studji wara t-tehid ta' doża waħda ta' 40 mg taht il-gilda kienet ta' 64 %. Wara dozi waħdenin meħuda ġol-vini li jvarjaw minn 0.25 sa 10 mg/kg, il-konċentrazzjoni kienet proporzjonali għad-doża. Wara dozi ta' 0.5 mg/kg (~40 mg), it-tneħħija mill-ġisem varjat minn 11 sa 15 ml/sieġha, il-volum ta' distribuzzjoni (V_{ss}) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-fażi terminali kienet ta' bejn wieħed u iehor ġimagħtejn. Il-konċentrazzjoni ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' hafna pazjenti b'artrite rewmatika varjaw minn 31 – 96 % minn daww fis-serum.

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

F'pazjenti adulti b'psorijasi, il-konċentrazzjoni minima medja fissa kienet ta' 5 µg/ml meta kien qiegħed jingħata trattament bħala monoterapija b'adalimumab b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'pazjenti adulti b'hidradenitis suppurativa, doża ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 80 mg f'Ġimgħa 2 kisbu konċentrazzjonijiet minimi ta' adalimumab fis-serum ta' madwar 7-8 µg/ml f'Ġimgħa 2 u Ġimgħa 4. Livelli minimali medji fissi tal-konċentrazzjoni f'Ġimgħa 12 sa Ġimgħa 36 kienu bejn wieħed u ieħor 8 sa 10 µg/ml matul trattament b'adalimumab 40 mg kull ġimgħa.

Espeniment ta' adalimumab f'pazjenti adolexxenti b'HS kien previst bl-użu ta' mudellar u simulazzjoni farmakokinetiċi tal-popolazzjoni abbażi ta' cross-indication farmakokinetika f'pazjenti pedjatriċi oħra (psorijasi pedjatrika, artrite idjopatika ġuvenili, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata ma' entesite). Id-doża rakkomandata fl-adolexxenti b'HS hi ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Minħabba li espeniment għal adalimumab jista' jiġi affettwat mid-daqs tal-ġisem, adolexxenti b'piż tal-ġisem oghla u rispons inadegwat jistgħu jibbenefikaw milli jirċievu d-doża rakkomandata għall-adulti ta' 40 mg kull ġimgħa.

F'pazjenti b'marda ta' Crohn, id-doża għolja tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 5.5 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. Doża għolja tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 12 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti b'marda ta' Crohn li rċew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 7 µg/ml.

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom CD moderata sa severa, id-doża tal-bidu ta' adalimumab open-label kienet ta' 160/80 mg jew 80/40 mg f'Ġimgħa 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddependi mill-punt ta' qtugħ tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'Ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 għall-gruppi ta' trattament ta' manteniment b'Doża Standard (40/20 mg eow) jew Doża Baxxa (20/10 mg eow) fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi medji (±SD) ta' adalimumab fis-serum milħuqa f'Ġimgħa 4 kienu 15.7 ± 6.6 µg/ml għall-pazjenti ta' ≥ 40 kg (160/80 mg) u 10.6 ± 6.1 µg/ml għall-pazjenti ta' < 40 kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti li baqgħu jiehdu l-terapija każwali tagħhom, il-medja (±SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab fis-serum f'Ġimgħa 52 kienet ta' 9.5 ± 5.6 µg/ml għal grupp li qed jingħata Doża Standard u 3.5 ± 2.2 µg/ml għal grupp li qed jingħata Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantnuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu trattament b'adalimumab eow għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża żdiedet minn eow għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja (±SD) tal-konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fis-serum f'Ġimgħa 52 kienet ta' 15.3 ± 11.4 µg/ml (40/20 mg, kull ġimgħa) u 6.7 ± 3.5 µg/ml (20/10 mg, kull ġimgħa).

F'pazjenti b'kolite ulċerattiva, id-doża għolja tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali ta' adalimumab fis-serum ta' bejn wieħed u ieħor 12 µg/ml matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti b'kolite ulċerattiva li rċew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 8 µg/ml.

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

F'pazjenti adulti b'uverte, id-doża għolja tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdw minn Ġimgħa 1, irriżulta f'medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wieħed u ieħor 8 sa 10 µg/ml.

L-esponiment ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite kien imbassar bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni bbażata fuq farmakokinetika ta' indikazzjoni minn pazjenti pedjatriċi oħra (psorijasi pedjatrika, artrite idjopatika ġuvenili, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata ma' entesite). M'hemmx *data* disponibbli dwar l-esponiment kliniku dwar l-użu ta' doża għolja tal-bidu fi tfal ta' < 6 snin. L-esponimenti mbassra jindikaw li fin-nuqqas ta' methotrexate, doża għolja tal-bidu tista' twassal għal żieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

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

Relazzjoni bejn esponiment u rispons fil-popolazzjoni pedjatrika

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

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

Eliminazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni b'*data* minn 'il fuq minn 1,300 pazjent b'RA wriet xaqlib lejn tneħħija apparenti oghla ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jżdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-età kellhom effett minimu fuq it-tneħħija ta' adalimumab. Ġie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab ħieles (mhux marbut ma' antikorpi kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jistgħu jitkejlu.

Indeboliment epatiku jew renali

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

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-tossiċità waqt l-iżvilupp embrijo-fetali/l-iżvilupp fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid, fuq xadini ċinomologi li b'0, 30 u 100 mg/kg (9 – 17-il xadina/grupp) u dan ma wera l-ebda evidenza ta' dannu kkaġunat b'adalimumab fuq il-feti. La saru studji karċinoġeniċi, u lanqas stima standard ta' fertilità u tossiċità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal antikorp li jirreaġixxi wkoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u għall-iżvilupp ta' antikorpi li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid
Sodium acetate trihydrate
Glycine
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza.

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

Siringa waħda mimlija għal-lest jew pinna waħda mimlija għal-lest ta' Yuflyma tista' tkun maħżuna f'temperatura sa massimu ta' 25°C għal perjodu ta' mhux aktar minn 31 ġurnata. Is-siringa mimlija għal-lest jew il-pinna mimlija għal-lest għandha tkun protetta mid-dawl u tintrema jekk ma tintużax f'dawk it-31 ġurnata.

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

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

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest (hġieg tat-tip I) b'tapp tal-plaġer (lasktu tal-bromobutyl) u b'labra bi protezzjoni tal-labra (elastomer termoplastiku).

Pakketti ta':

- Siringa waħda mimlija għal-lest (0.8 ml soluzzjoni sterili) b'2 kuxxinetti bl-alkoħol.

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mgħottija

Is-siringa hija magħmula minn hġieg tat-tip I b'tapp tal-plaġer (lasktu tal-bromobutyl) u b'labra bi protezzjoni tal-labra (elastomer termoplastiku).

Pakketti ta':

- Siringa waħda mimlija għal-lest bil-labra mgħottija (0.8 ml soluzzjoni sterili) b'2 kuxxinetti bl-alkoħol.

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest għall-użu mill-pazjent li fiha siringa mimlija għal-lest. Is-siringa ġol-pinna hija magħmula minn hġieg tat-tip I b'tapp tal-plaġer (lasktu tal-bromobutyl).

Pakketti ta':

- Pinna waħda mimlija għal-lest (0.8 ml soluzzjoni sterili), b'2 kuxxinetti bl-alkoħol.
- 3 pinen mimlijin għal-lest (0.8 ml soluzzjoni sterili), b'4 kuxxinetti bl-alkoħol.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

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

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bil-labra mgħottija

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest

EU/1/20/1513/015

EU/1/20/1513/016

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Kull siringa mimlija għal-lest b' doża waħda ta' 0.2 ml fiha 20 mg adalimumab.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti, bla kulur għal kannella ċar ħafna.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ

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

Artrite relatata mal-entesite

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

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

Yuflyma huwa indikat għat-trattament ta' psorijasi tal-plakka severa u kronika fit-tfal u l-adolesxenti minn 4 snin il-fuq u li kellhom rispons mhux adegwat jew huma kandidati mhux xierqa għal terapija topika u fototerapija.

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

Yuflyma huwa indikat għall-kura tal-marda Crohn (Crohn's disease) attiva minn moderata sa severa fit-tfal (minn 6 snin il-fuq) li ma kellhomx rispons kif mistenni għall-kura konvenzjonali inkluż terapija ta' nutrizzjoni primarja u kortikosteroidi u/jew immunomodulator, jew ma jittollerawx jew għandhom kontraindikazzjonijiet għal dawn it-terapiji.

Uveite pedjatrika

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-kura b'Yuflyma għanda tinbeda u tiġi ssorveljata minn tobba speċjalisti li għandhom esperjenza fid-dijanjosi u fil-kura ta' kundizzjonijiet li għalihom hu indikat Yuflyma. L-oftalmologi huma avżati biex jikkonsultaw ma' speċjalist xieraq qabel ma jinbeda t-trattament b'Yuflyma (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti kkurati b'Yuflyma għandhom jingħataw il-Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent.

Wara li jingħataw taħriġ xieraq fuq it-teknika tal-injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Yuflyma jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li dan hu tajjeb għalihom, u jekk ikun hemm sorveljanza medika ta' wara t- kura skont il-bżonn.

Matul it-kura b'Yuflyma, terapiji oħra (eż., kortikosteroidi u/jew aġenti immunomodulatorji) għandhom jiġu aġġustati għall-aħjar effett.

Pożoloġija

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ

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

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

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

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

Informazzjoni li għandna turi li r-rispons kliniku jintlehaq fi 12-il ġimgħa ta' kura. It-tkomplija tal-kura għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid f'pazjenti li ma wrewx titjib f'dan iż-żmien.

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

Yuflyma tista' tkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Artrite relatata mal-Entesite

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

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

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

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

Yuflyma tista' tkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

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

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

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

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

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

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

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

Yuflyma tista' tkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

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

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

Tabella 4. Doża ta' Yuflyma għal pazjenti pedjatriċi bil-marda Crohn (*Chron's Disease*)

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

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

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

F'każ ta' pazjent li ma jkollu l-ebda rispons sa Ġimgħa 12, wiehed għandu jerga' jaħsibha sewwa dwar jekk għandhiex titkompla t-terapija.

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

Yuflyma tista' tkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Uveite pedjatrika

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

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

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

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

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

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

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

Yuflyma tista' tkun disponibbli f'qawwiet u/jew preżentazzjonijiet oħra skont il-htigijiet ta' trattament individwali.

Indeboliment renali u/jew epatiku

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Yuflyma huwa disponibbli f'qawwiet u preżentazzjonijiet oħra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

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

Infezzjonijiet

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

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

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

Infezzjonijiet serji

Infezzjonijiet serji, li jinkludu sepsis ikkawżati minn batterji, mikobatterji, fungus invażiv, parassiti, virus u infezzjonijiet opportunistiċi oħra bħal listerizi, leġinelloži u pneumocystis, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu adalimumab.

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

Tuberkulosi

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

Qabel tinbeda l-kura b'Yuflyma, il-pazjenti kollha għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni tat-tuberkulosi kemm attiva kif ukoll mhux attiva ("rieqda"). Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi eżaminazzjoni medika tal-pazjenti fid-dettall, bl-istorja tat-tuberkulosi jew esponimenti għal persuni b'tuberkulosi attiva li seta' kien hemm fil-passat, u terapija immunosoppressanti li nġatat fil-passat u/jew li tkun qiegħda tingħata. Testijiet xierqa għall-iċċekkjar (jiġifieri test tal-ġilda għat-tuberkolina u X-ray tas-sider) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu japplikaw). Huwa rakkomandat li l-fatt li dawn it-testijiet saru u r-riżultati jitniżżlu fuq il-Kartuna ta' Tfakkir għall-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'Yuflyma m'għandhiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

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

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

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

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

Minkejja trattament profilattiku għat-tuberkulosi, kien hemm każijiet ta' riattivazzjoni tat-tuberkulosi f'pazjenti kkurati bi adalimumab. Uħud mill-pazjenti li b'suċċess rċievu kura għat-

tuberkulosi attiva reġgħu żviluppaw tuberkulosi fl-istess waqt li kienu qegħdin jiġu kkurati b'adalimumab.

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

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra

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

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

Riattivazzjoni ta' Epatite B

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

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

Avvenimenti newroloġiċi

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

Reazzjonijiet allergiċi

Matul provi kliniċi, reazzjonijiet avversi serji assoċjati mal-użu ta' adalimumab, kienu rari. Reazzjonijiet allergiċi li m'humiex serji assoċjati ma' adalimumab, ma kinux komuni matul il-provi kliniċi. Rapporti ta' reazzjonijiet allergiċi serji, li jinkludu l-anafilassi, ġew irrappurtati wara li

tiehed adalimumab. Jekk ikun hemm reazzjoni anafilattika jew reazzjoni allergika serja ohra, it-tehid ta' Yuflyma għandu jitwaqqaf immedjatement, u għandha tinbeda terapija adattata.

Immunosoppressjoni

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

Tumuri malinni u disturbi li jaffettwaw 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. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, każijiet ta' lewkimja ġew irrapurtati f' pazjenti li jirċievu xi antagonist ta' TNF. Barra minn hekk, hemm sfond ta' riskju akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika b'mard infjammatorju li jkun ilu u li hu attiv ħafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju. Mill-informazzjoni li għandna s'issa, ma tistax tiġi eskluża l-possibilità ta' żvilupp ta' tumuri limfoma, lewkimja u tumuri malinni ohra f'pazjenti kkurati b'xi antagonist ta' TNF.

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

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu identifikati każijiet rari ta' hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttrattati b'adalimumab. Dan it-tip ta' T-cell lymphoma rari hu aggressiva ħafna u ġeneralment ikun fatali. Xi whud min dawn il-hepatosplenic T-cell lymphomas b'adalimumab ġew osservati f'pazjenti żgħar adulti meta kienu qed jiġu wkoll ttrattati b' azathioprine jew 6-mercaptopurine li jintuzaw għall-kura ta' mard infjammatorju fil-musrana. Ir-riskju potenzjali b'kombinazzjoni ta' azathioprine jew 6-mercaptopurine u Yuflyma għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju li tiżviluppa hepatosplenic T-cell lymphoma f'pazjenti ttrattati b' Yuflyma (ara sezzjoni 4.8).

Ma sar l-ebda studju li jinkludi pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew fejn tkompla it-kura b'adalimumab f'pazjenti li jiżviluppaw tumuri malinni. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod aktar attent meta jikkunsidra t-kura b'Yuflyma ta' dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

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

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

Bl-informazzjoni kurrenti mhuwiex magħruf jekk it-trattament b'adalimumab jaffettwa r-riskju li jiżviluppa displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira. Il-pazjenti kollha li għandhom kolite ulċerattiva

u li għandhom risku akbar li jkollhom displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira (per eżempju pazjenti li kellhom kolite ulċerattiva għal-tul ta' żmien, jew kolanġite bi sklerożi ewlenija), jew dawk il-pazjenti li kellhom storja ta' displasja jew kanċer fil-musrana l-kbira, għandhom jiġu ċċekkjati għal displasja kull ċertu żmien qabel it-terapija u matul iż-żmien tal-mard tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsija skont rakkomandazzjonijiet lokali.

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Rapporti rari ta' panċitopenja, inkluża anemija aplastika, ġew irrappurtati b'antagonisti tat-TNF. Effetti avversi tas-sistema ematoloġika, li jinkludu ċitopenja li hi medikament sinifikanti (eż *thrombocytopaenia*, lewkopenja) ma ġewx irrappurtati b'adalimumab. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex ifittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw tibdil fil-livelli taċ-ċelloli tad-demem (eż deni persistenti, tbenġil, ħruġ ta' demem, sfurija) waqt li jkunu qegħdin jirċievu Yuflyma. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura b'Yuflyma 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 ħajjin f'pazjenti li jirċievu adalimumab.

Hu rakkomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk jista' jkun, jieħdu t-tilqim kollu li jifdal skont il-pariri kurrenti ta' tilqim qabel ma jibdew il-kura b'Yuflyma.

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

Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

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

Proċessi awtoimmuni

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

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

Fi studji kliniċi fejn intużaw flimkien anakinra u antagonist ieħor ta' TNF, etanercept, ġew osservati infezzjonijiet serji, u ma kienx hemm żieda ta' xi benefiċju kliniku meta pparagunat mal-ġhoti ta' etanercept wahdu. Minhabba n-natura tal-effetti avversi li ġew osservati bit-terapija ta' etanercept u anakinra flimkien, tossiċitajiet simili jistgħu jirriżultaw ukoll mal-ġhoti ta' anakinra flimkien ma'

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

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

Kirurgija

L-esperjenza ta' sigurtà ta' proċeduri kirurgiċi f'pazjenti kkurati b'adalimumab 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 jiehū Yuflyma, għandu jiġi monitorjat mill-qrib għall-infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu l-azzjonijiet xierqa. L-esperjenza ta' sigurtà f'pazjenti li jiġu operati biex jinbidlulhom il-ġogi waqt li jkunu qegħdin jirċievu adalimumab hija limitata.

Imblukkar tal-musrana ż-żgħira

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.2 ml, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu johorġu tqal

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

Tqala

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

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

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

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

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

Treddigh

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

Fertilita

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Adalimumab ġie studjat f'9,506 pazjent fi provi piviali kontrollati u *open-label* li damu sejrin sa 60 xahar jew aktar. Dawn il-provi inkludew pazjenti li jbatu minn artrite rewmatika, kemm f'dawk li ma jkunux ilhom u dawk li jkunu ilhom bil-marda, f'artrite idjopatika taż-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ jew artrite relatata mal-entesite) kif ukoll pazjenti li jbatu minn *axial spondyloarthritis* (infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaħħlu flimkien (*ankylosing spondylitis*) u *axial spondyloarthritis* mingħajr evidenza radjografika ta' AS), minn artrite psorjatika, mill-marda *Crohn* (*Crohn's disease*), mill-kolite ulċerattiva, mill-psorijasi, minn hidradenitis suppurativa u minn uveite. L-istudji piviali kontrollati nvollew 6,0895 pazjent li kienu qegħdin jirċievu adalimumab u 3,801 pazjent li kienu qegħdin jirċievu l-placebo jew sustanza attiva li l-effetti tagħha tista' titqabbel ma' adalimumab, matul il-perijodu kontrollat.

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

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod komuni huma infezzjonijiet (bħal nasofaringite, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja u sinožite), reazzjonijiet fil-post ta' l-injezzjoni (eritema, ħakk, emorragija, uġiġħ jew nefħa), uġiġħ ta' ras u uġiġħ muskolu-skelettrali.

Reazzjonijiet avversi serji ġew irrappurtati b'adalimumab. Antagonisti tat-TNF, bħal adalimumab jaffettwaw is-sistema immunitarja u l-użu tagħhom jista' jaffettwa id-difiża tal-ġisem kontra infezzjoni u kanċer.

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

Ġew irrappurtati wkoll reazzjonijiet serji ematologiċi, newrologiċi u dawk awtoimmunitarji. Dawn jinkludu rapporti rari ta' panċitopenija, anemija aplastika, avvenimenti li jaffettwaw il-*myelin* b'mod ċentrali jew periferali u rapporti ta' lupus, kundizzjonijiet relatati ma' lupus u s-sindromu ta' Stevens-Johnson.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Tabella tal-lista ta' reazzjonijiet avversi

Il-lista li jmiss ta' reazzjonijiet avversi hija bbażata fuq esperjenza li ġejja minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, u hija mnizzla skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza f'Tabella 6 hawn taht: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); u Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji mnizzla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Ġew inkluzi l-effetti li dehru bl-ikbar frekwenza fost id-diversi indikazzjonijiet. Fil-każi fejn hemm iżjed informazzjoni pprovduta f'partijiet oħra f'sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8, tidher asterisk (*) fil-kolonna tal-Klassi tas-Sistema ta' l-Organu.

Tabella 6. Effetti mhux mixtieqa

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet*	Komuni ħafna	Infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu infezzjoni fin-naħa ta' isfel u fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, pnewmonja, sinožite, fariniġite, rinofaringite u pnewmonja virali tal-herpes)
	Komuni	Infezzjonijiet sistemiċi (li jinkludu sepsis, candidiasis u influwenza), infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite virali), infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob tal-ġilda (li jinkludu infjammazzjoni fit-tessuti tal-ġilda madwar id-difer, ċellulite, impetigini, faxxite bin-nekrosi u ħruq ta' Sant'Antnin), infezzjonijiet fil-widnejn, infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu herpes simplex, herpes fil-ħalq u infezzjonijiet fis-snien), infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva (li jinkludu infezzjoni tal-fungi fil-vulva u fil-vaġina), infezzjoni fis-sistema urinarja (li tinkludi infezzjoni fil-kliewi u fis-sistema urinarja tan-naħa ta' fuq), infezzjonijiet tal-fungu, infezzjonijiet fil-ġogi
	Mhux komuni	Infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu l-meningite virali), infezzjonijiet opportunistiċi u tuberkulosi (li jinkludu <i>coccidioidomycosis</i> , <i>histoplasmosis</i> u infezzjoni tal- <i>mycobacterium avium complex</i>), infezzjonijiet tal-batterji, infezzjonijiet fl-ġhajnejn, divertikulite ¹)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)*	Komuni	Kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (li jinkludi karċinoma tal-ġilda tat-tip <i>basal cell</i> u karċinoma tal-ġilda biċ-ċelluli tat-tip <i>squamous</i>), neoplażma beninn
	Mhux komuni	Limfoma**, neoplażmi fl-organi solidi (li jinkludu kanċer tas-sider, neoplażma fil-pulmun u neoplażma fit-tirojde), melanoma**
	Rari	Lewkemija ¹)
	Mhux magħrufa	Limfoma tat-tip hepatosplenic T-cell ¹), Karċinoma taċ-ċelluli Merkel (karċinoma tal-ġilda newroendokrinika) ¹), Sarkoma ta' Kaposi

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika*	Komuni hafna	Lewkopenja (li tinkludi newtrogenja u <i>agranulocytosis</i>), anemija
	Komuni	Lewkoċitosi, tromboċitopenija
	Mhux komuni	Purpura tromboċitopenika idjopatika
	Rari	Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni*	Komuni	Sensittività eċċessiva, allergiji (li jinkludu l-allergija assoċjata ma' l-istaġuni)
	Mhux komuni	Sarcoidosis ¹⁾ , infjammazzjoni vaskulari
	Rari	Anafilassi ¹⁾
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Żieda fil-lipidi
	Komuni	<i>Hypokalaemia</i> , żieda fl-aċtu uriku, is-sodju fid-demem ikun arormali, ipokalcimija, iperglicemija, ipofosfatimija, deidratazzjoni
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Tibdil fil-burdata (li tinkludi depressjoni), ansjetà, nuqqas ta' rqaq
Disturbi fis-sistema nervuża*	Komuni hafna	Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Parasteżija (inkluża ipoestesija), emigranja, tagħfis fuq l-għerq tan-nerv
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari ¹⁾ , tregħid, newropatija
	Rari	Sklerosi multipla, disturbi li jaffettwaw il- <i>myelin</i> tan-nervituri (bħal newrite fl-għajnejn, sindromu ta' Guillain-Barré) ¹⁾
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Indeboliment tal-vista, konguntivite, blefarite, nefħa fl-għajnejn
	Mhux komuni	Vizjoni doppja

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Vertigo
	Mhux komuni	Telf tas-smigh, žanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb*	Komuni	Takikardija
	Mhux komuni	Infart mijokardiku ¹⁾ , thabbit irregolari tal-qalb, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva
	Rari	Attakk tal-qalb
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja b'mod anormali, fwawar, ematoma
	Mhux komuni	Anewriżma ta' l-aorta, sadd fl-arterji, tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali*	Komuni	Ażżma, dispneja, sogħla
	Mhux komuni	Emboliżmu fil-pulmun ¹⁾ , mard tal-interstizju tal-pulmun, mard kroniku ta' mblukkar fil-pulmun, pulmonite, effużjoni plerali ¹⁾
	Rari	Fibrozi tal-pulmun ¹⁾
Disturbi gastrointestinali	Komuni hafna	Ugħigh addominali, nawwsja u rimettar
	Komuni	Emorragija gastrointestinali, dispepsja, mard ta' reflux gastro-esofagali, sindromu sikka
	Mhux komuni	Pankreatite, disfaġja, edima fil-wieċ
	Rari	Perforazzjoni tal-intestini ¹⁾

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fil-fwied u fil-marrara*	Komuni hafna	Żieda fl-enżimi tal-fwied
	Mhux komuni	Koleċistite u kolelitijasi, stejatoži tal-fwied, żieda fil-bilirubina
	Rari	Epatite riattivazzjoni tal-epatite B ¹⁾ epatite awtoimmuni ¹⁾
	Mhux magħrufa	Insuffiċjenza tal-fwied ¹⁾
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna	Raxx (li jinkludi raxx li jqaxxar il-ġilda)
	Komuni	Aggravar jew bidu ta' psorjażi (li jinkludu psorjażi tat tip palmoplantar pustular) ¹⁾ , urtikarja, tbenġil (li tinkludi l-purpura), dermatite (li tinkludi l-ekżema), onikoklasi, iperidrożisi, alopeċja ¹⁾ , ħakk
	Mhux komuni	Ħruġ ta' għaraq bil-lejl, marki fuq il-ġilda
	Rari	Erythema multiforme ¹⁾ , sindromu ta' Stevens-Johnson ¹⁾ , anġjoedema ¹⁾ , vaskulite tal-ġilda ¹⁾ , reazzjoni tal-lichenoid fil-ġilda ¹⁾
	Mhux magħrufa	Aggravar tas-sintomi tad-dermotomijosite ¹⁾
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue	Komuni hafna	Uġiġħ muskolu-skeletrali
	Komuni	Spažmi fil-muskoli (li jinkludu żieda fil-livell tal-creatine phosphokinase fid-demm)
	Mhux komuni	Rabdomijoliżi, lupus erythematosus sistemiku
	Rari	Sindromu bħal ta' lupus ¹⁾
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Indeboliment renali, ematurja
	Mhux komuni	Qawmien bil-lejl għall-urinazzjoni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Disfunzjoni erettili

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata*	Komuni ħafna	Reazzjoni fil-post tal-injezzjoni (li tinkludi eritema fil-post tal-injezzjoni)
	Komuni	Ugħiġ fis-sider, edima, deni ¹⁾
	Mhux komuni	Infjammazzjoni
Investigazzjonijiet*	Komuni	Disturbi fil-koagulazzjoni tad-demm u fil-hruġ tad-demm (li jinkludu żieda parzjali fil-hin ta' <i>thromboplastin</i> attiv), test pożittiv ta' autoantibody (li jinkludi DNA antibody bi strand doppja), żieda fil-blood lactate dehydrogenase
	Mhux magħrufa	Żieda fil-piż ²⁾
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

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

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

¹⁾ li jinkludu informazzjoni minn rapporti spontanji

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

Uveite

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni

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

Infezzjonijiet

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

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

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

Fi studji kontrollati u open-label b'adalimumab fl-adulti u fit-tfal, ġew irrappurtati infezzjonijiet serji (inklużi infezzjonijiet fatali, li għaw rarament), li jinkludu rapporti ta' tuberkużosi (inklużi tuberkużosi b'ħafna għoqod tuberkużari mal-ġisem kollu u tuberkużosi f'postijiet barra mill-pulmun) u infezzjonijiet opportunistiċi li jinvađu (eż. histoplasmosis mifruxa jew barra l-pulmun, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis aspergillosis u listeriosis). Ħafna mill-każi ta' tuberkużosi għaw fl-ewwel tmien xhur minn meta nbdiet it-terapija u jistgħu jirriflett u x-xegħla ta' mard rieqed.

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

Ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'249 pazjenti pedjatriċi ta' eta' bejn is sentejn u 17-il sena b'espożizzjoni ta' 655.6 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti b'artrite idjopatika taż-żagħżagħ (artrite idjopatika poliartrikulari taż-żagħżagħ u artrite relatata mal-entesite). Madankollu, ma ġewx osservati l-ebda tumuri malinni f'192 pazjenti b'espożizzjoni ta' 498.1 sena ta' pazjent waqt provi b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bil-marda Crohn (Crohn's disease). Ebda tumuri malinni ma kienu osservati f'77 pazjenti pedjatriċi ma' espożizzjoni ta' 80.0 sena ta' pazjent waqt prova b'adalimumab f'pazjenti pedjatriċi bi psorjasi tal-plakka kronika. L-ebda tumuri malinni ma ġew osservati f'60 pazjent pedjatriku b'espożizzjoni ta' 58.4 snin ta' pazjenti waqt prova ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uveite. .

Matul il-fażijiet kontrollati ta' provi piviali ta' adalimumab fl-adulti li damu sejr in mill-inqas 12 -il ġimgħa fuq pazjenti li jbatu minn artrite reumatika attiva minn moderata sa severa, infjammazzjoni tal-vertebri li jirriżulta fil-vertebri jitwaxxlu flimkien (ankylosing spondylitis), axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' AS, artrite psorjatika, psorjasi, hidradenitis suppurativa, mill-marda Crohn (Crohn's disease), mill-kolite ulċerattiva u uveite, tumuri malinni minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, kienu osservati b'rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' 6.8 (4.4, 10.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost 5,291 pazjent ikkurat b'adalimumab, kontra rata ta' 6.3 (3.4, 11.8) kull 1,000 sena ta' pazjent fost 3,444 pazjent kontrollat (il-medja tat-tul tal-kura kienet ta' 4.0 xhur għal adalimumab u 3.8 xhur għal pazjenti mogħtija kura kontrollata). Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' kanċer tal-ġilda li m'humex melanoma kienet ta' 8.8 (6.0, 13.0) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 3.2 (1.3, 7.6) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Minn dawn il-kanċer tal-ġilda, kien hemm l-okkorrenza ta' karċinoma biċ-ċelluli tat-tip squamous b'rati (95% intervall ta' konfidenza) ta' 2.7 (1.4, 5.4) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata. Ir-rata (95% intervall ta' konfidenza) ta' limfomi kienet ta' 0.7 (0.2, 2.7) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti kkurati b'adalimumab u 0.6 (0.1, 4.5) kull 1,000 sena ta' pazjent fost pazjenti mogħtija kura kontrollata.

Meta wieħed jgħaqqad il-porzjonijiet kontrollati ta' dawn il-provi u l-istudji extension open-label li ġew kompluti u daww li għadhom sejr in bħalissa ma' durazzjoni medja ta' bejn wieħed u ieħor 3.3 snin, li jinkludu 6,427 pazjent u aktar minn 26,439 sena ta' pazjent ta' terapija, ir-rata ta' tumuri malinni osservati, minbarra limfoma u kanċer tal-ġilda li m'humex melanoma, hija ta' bejn wieħed u ieħor 8.5 kull 1000 sena ta' pazjent. Ir-rata osservata ta' kanċer tal-ġilda li m'humex melanoma hija ta' bejn wieħed u ieħor 9.6 kull 1,000 sena ta' pazjent, u r-rata osservata ta' limfomi hija ta' bejn wieħed u ieħor 1.3 kull 1,000 sena ta' pazjent. .

Fl-esperjenza ta' wara li l-prodott ġie mqiegħed fis-suq, minn Jannar 2003 sa Diċembru 2010, ir-rata rrappurtata b'mod spontanju ta' tumuri malinni, l-aktar f'pazjenti li jbatu minn artrite reumatika, hija ta' bejn wieħed u ieħor 2.7 kull 1,000 sena ta' trattament ta' pazjenti. Ir-rati rrappurtati b'mod

spontanju ta' kanċer tal-ġilda li m'humiex melanoma u limfomi, huma ta' bejn wieħed u ieħor 0.2 u 0.3 kull 1,000 sena ta' trattament ta' pazjenti, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

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

Anti-korpi pproduċuti mill-ġisem għal kontrib stess

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

Avvenimenti fil-fwied u fil-marrara

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

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

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) u kolite ulċerattiva fejn il-pazjenti ngħataw kontroll għal perjodu ta' bejn 4 u 52 ġimgha. Kien hemm żidiet fil-livelli tal-ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'0.9 % tal-pazjenti ttrattati bi adalimumab u f'0.9 % tal-pazjenti ttrattati bil-kontroll.

Fil-prova ta' Fażi 3 ta' adalimumab fit-tfal bil-marda Crohn (*Crohn's disease*) li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà f'żewġ reġimi ta' dożaġġ ta' manteniment irrangati skont il-piż tal-ġisem wara terapija tal-bidu li wkoll kienet irrangata skont il-piż tal-ġisem sa 52 ġimgha ta' trattament, kien hemm żidiet fl-ALT ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'2.6% (5/192) tal-pazjenti li li minnhom 4 kienu qed jirċievu immunosuppressanti konkomitanti fil-linja bażi.

Fil-Fażi 3 ta' provi kontrollati ta' adalimumab f'pazjenti bi Psorjasi tal-plakka bi durazzjoni ta' perjodu kkontrollat tvarja minn 12 sa 24 ġimgha, ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ sehhew f'1.8% tal-pazjenti ttrattati b'adalimumab u 1.8% tal-pazjenti ttrattati kkontrollati.

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

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

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

Trattament flimkien ma' azathioprine/6-mercaptopurine

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Adalimumab jimmodula wkoll 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 IC₅₀ ta' 0.1 – 0.2 nM).

Effetti farmakodinamiċi

Wara l-kura b'adalimumab, ġie osservat tnaqqis rapidu fil-livelli ta' sustanzi li jirreaġixxu fil-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 adalimumab. Generalment, il-pazjenti kkurati b'adalimumab hassew titjib tas-sinjali ematoloġiċi ta' infjammazzjoni kronika.

Ġie osservat ukoll tnaqqis rapidu fil-livelli ta' CPR f'pazjenti jbatu min artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, mill-marda Crohn (*Crohn's disease*), kolite ulċerattiva u hidradenitis suppurativa wara trattament b'adalimumab. F'pazjenti li jbatu mill-marda Crohn (*Crohn's disease*)

gie osservat nuqqas fin-numru ta' ċelloli li jesprimu markers infjammatorji fil-musrana l-kbira li jinkludi nuqqas sinifikanti tal-espressjoni ta' TNF α . Studji endoskopici tal-mukuża ta' l-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti kkurati b'adalimumab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Adulti b'artrite rewmatika

Adalimumab gie evalwat fuq aktar minn 3000 pazjent fil-provi kliniċi kollha ta' l-artrite rewmatika. L-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab għall-kura ta' l-artrite rewmatika ġew studjati f'ħames studji randomizzati, u *double-blind* u kontrollati ħafna. Xi pazjenti kienu kkurati għal perjodu twil sa 120 xahar.

Studju RA I evalwa 271 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena, ma kinux irrispondew għal kura b'mill-inqas 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-ġimgħa, u li d-doża ta' methotrexate tagħhom baqgħet kostanti minn 10 sa 25 mg fil-ġimgħa. Dożi ta' 20, 40 jew 80 g ta' adalimumab jew placebo ingħataw ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

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

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

Studju RA IV evalwa primarjament is-sigurtà tal-prodott f'636 pazjent li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li kellhom ≥ 18 -il sena. Il-pazjenti kienujew ma jafux li qegħdin jiehdu medicina anti-rewmatika li taffetwa l-proċess tal-mard, jew thallew ikomplu 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-adoċċ biex jiehdu jew 40 mg adalimumab jew placebo ġimgħa iva u ġimgħa le għal 24 ġimgħa.

Studju RA V evalwa 799 pazjent adult li jbatu minn artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa li għada fil-bidu (il-medja ta' kemm ilha li bdiet il-marda kien ta' 9 xhur) li ma kinux qatt għadhom ħadu methotrexate. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le/ terapija kombinata b'methotrexate, 40 mg adalimumab mgħoti 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. Wara li għaddew l-ewwel 104 ġimgħat, 497 pazjent ħadu sehem fil-fazi ta' estenzjoni tal-istudju *open-label* fejn gie amministrat 40 mg ta' adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le sa 10 snin.

L-iskop primarju fi studji RA I, II u III u l-iskop sekondarju fi Studju RA IV kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 20 f'Ġimgħa 24 jew 26. L-iskop primarju fi Studju RA V kien il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu rispons għall-ACR 50 f'Ġimgħa 52. F' ġimgħa 52, Studji III u V

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

Rispons għall-ACR

Il-persentaġġ ta' pazjenti kkurati b'adalimumab li jilhqqu risponsi għall-ACR 20, 50 u 70 kien konsistenti fi studji RA I, II u III. Ir-rizultati tal-prova fejn ingħatat doża ta' 40 mg ġimgha iva u ġimgha le huma mqassra f'Tabella 7.

Tabella 7.
Risponsi għall-ACR fi provi kontrollati bil-plaċebo
(persentaġġ ta' pazjenti)

Rispons	Studju RA I ^{a**}		Studju RA II ^{a**}		Studju RA III ^{a**}	
	Plaċeb o/ MTX ^c n = 60	Adalimumab b/ MTX ^c n = 63	Plaċeb o n = 11 0	Adalimumab b ^b n = 113	Plaċebo / MTX ^c n = 200	Adalimumab b/ MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 xhur	13.3 %	65.1 %	19.1 %	46.0 %	29.5 %	63.3 %
12-il xahar	NA	NA	NA	NA	24.0 %	58.9 %
ACR 50						
6 xhur	6.7 %	52.4 %	8.2 %	22.1 %	9.5 %	39.1 %
12-il xahar	NA	NA	NA	NA	9.5 %	41.5 %
ACR 70						
6 xhur	3.3 %	23.8 %	1.8 %	12.4 %	2.5 %	20.8 %
12-il xahar	NA	NA	NA	NA	4.5 %	23.2 %

^a Studju RA I fl-24 ġimgha, Studju RA II fis-26 ġimgha, u Studju RA III fl-24 u t-52 ġimgha

^b 40 mg adalimumab mogħti ġimgha iva u ġimgha le

^c MTX = methotrexate

** p < 0.01, adalimumab kontra l-plaċebo

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

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

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

Fi Studi RA I-IV, pazjenti ttrattati b'adalimumab laħqu risponsi statistikament sinifikanti għall-ACR 20 u 50 sa minn ġimgha jew tnejn wara li nbeda t-trattament, meta mqabbla mal-plaċebo.

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

Tabella 8.
Risponsi għall-ACR fi Studju RA V
(persentaġġ ta' pazjenti)

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

^a il-valur p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' methotrexate bħala monoterapija u adalimumab/methotrexate mogħtija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

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

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

F'Ġimgha 52, 42.9 % tal-pazjenti li rċewew it-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate laħqu itjib kliniku (DAS28 (CRP) < 2.6) meta pparagunati ma' 20.6 % tal-pazjenti li rċewew kura b'methotrexate waħdu bħala kura u 23.4 % li rċewew adalimumab waħdu bħala kura. It-terapija kombinata b'adalimumab/methotrexate kienet klinikament u statistikament superjuri għal methotrexate ($p < 0.001$) u adalimumab mogħtija waħedhom bħala kura ($p < 0.001$) fit-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 ($p = 0.447$). Minn 342 suġġetti li originarjament kienu magħżula b'mod każwali għal monoterapija bi adalimumab jew terapija kkombinata b'adalimumab/methotrexate li daħlu fl-istudju ta' estensjoni *open-label*, 171 suġġetti temmew 10 snin ta' trattament b'adalimumab. Fost dawn, 109 suġġetti (63.7 %) kienu rrappurtati li kienu f'remissjoni għal 10 snin.

Rispons radjografiku

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

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

Tabella 9.
Tibdil medju radjografiku fuq perġodu ta' 12-il xahar fi Studju RA III

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

^a methotrexate

^b 95 % Intervalli ta' konfidenza għad-differenza bejn il-punteġġi ta' methotrexate u adalimumab.

^c ibbażat fuq analizi tar-rank.

^d tnaqqis fl-ispazju fil-ġogi (JSN)

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

Tabella 10.
Tibdil medju radjografiku f'Ġimgħa 52 fi Studju RA V

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

^a il-valur p jiġi mit-tqabbil bejn pari ta' methotrexate bħala monoterapija u adalimumab/methotrexate

mogħtija flimkien bl-użu tat-test *U Mann-Whitney*.

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

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

Wara kura ta' 52 ġimgħa u ta' 104 ġimgħat, il-persentaġġ ta' pazjenti li ma avvanzatilhomx il-marda (bidla mil-linja bażi fit-tibdil tal-Punteġġ Totali Sharp ≤ 0.5) kien sinifikament ogħla bit-terapija kombinata ta' adalimumab/methotrexate (63.8 % u 61.2 % rispettivament) meta mqabbel ma' methotrexate bħala monoterapija (37.4 % u 33.5 % rispettivament, $p < 0.001$) u adalimumab bħala monoterapija (50.7 %, $p < 0.002$ u 44.5 %, $p < 0.001$ rispettivament).

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

Kwalità ta' hajja u funzjoni fiżika

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

Fi Studju RA III, hafna mill-suġġetti kellhom titjib fil-funzjoni fiżika u t-titjib ġie mantenut waqt li t-komplet il-kura matul Ġimgħa 520 (120 xahar) tat-trattament *open-label*. It-titjib fil-kwalità tal-hajja ġie mkejjejjel sa Ġimgħa 156 (36 xahar) u dan it-titjib ġie mantenut matul dan il-perjodu.

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

Psorjasi tal-plakka fl-Adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati f'pazjenti adulti b'psorjasi tal-plakka kronika (≥ 10 % involviment tal-BSA u l-Indiċi tal-Parti milquta mill-Psorjasi u s-Severità tagħha (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 jew ≥ 10) li kienu kandidati għat-terapija sistemika jew għall-fototerapija fi studji double-blind magħżula b'ordni addoċċ. 73 % tal-pazjenti miktuba fl-Istudji tal-Psorjasi I u II kienu diġà rċewew terapija sistemika jew fototerapija. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati wkoll f'pazjenti adulti b'psorjasi tal-plakka kronika severa u psorjasi fl-idejn u/jew fis-saqajn fl-istess hin li kienu kandidati għat-terapija sistemika fl-istudju double-blind magħżula b'ordni addoċċ (Studju tal-Psorjasi III).

L-Istudju tal-Psorjasi I (REVEAL) evalwa 1,212 pazjent fi tliet perjodi ta' trattament. F'perjodu A, il-pazjenti rċewew il-plaċebo jew adalimumab b'doża inizjali ta' 80 mg segwita b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li bdiet tingħata wara li għaddiet ġimgħa mid-doża inizjali. Wara

16-il ġimgħa ta' terapija, daww il-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' mill-inqas 75 (titjib fir-riżultat tal-PASI ta' mill-inqas 75 % relattiv għal-linja bażi), għaddew għal perjodu B u bdew jirċievu 40 mg adalimumab open-label ġimgħa iva u ġimgħa le. Pazjenti li f'Ġimgħa 33 żammew rispons tal-PASI ta' ≥ 75 u li oriġinarjament kienu ġew magħżula b'ordni addoċċ biex jirċievu terapija attiva f'Perjodu A, reġgħu ġew magħżula b'ordni addoċċ f'Perjodu Ċ biex jirċievu 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le jew il-placebo għal 19-il ġimgħa oħra. Fil-gruppi kollha ta' trattament, il-linja bażi medja tar-riżultat tal-PASI kienet ta' 18.9 u l-linja bażi tal-Istima Ġenerali tat-Tabib (PGA, *Physician's Global Assessment*) varjat minn "moderat" (53 % tal-individwi li ġew inkluzi) għal "sever" (41 %) għal "sever ħafna" (6 %).

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

Il-pazjenti li pparteċipaw f'Fażi 2 u Fażi 3 tal-istudji tal-psorijasi kollha setgħu jipparteċipaw fi prova ta' estensjoni open-label, li matula adalimumab ingħata għal mill-inqas 108 ġimgħat addizzjonali.

Fl-istudji tal-Psorijasi I u II, l-iskop primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li rnexxielhom jilħqu rispons tal-PASI ta' 75 mil-linja bażi f'Ġimgħa 16 (ara Tabelli 11 u 12).

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

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

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

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

Fl-Istudju I tal-Psorijasi, 28 % tal-pazjenti li kellhom rispons tal-PASI ta' 75 u li reġgħu ġew

magħżula b'ordni addoċċ għall-placebo f'Ġimgħa 33 meta mqabbla ma' 5 % li komplew jirċievu adalimumab, $p < 0.001$, esperjenzaw "telf ta' rispons adegwat" (riżultat tal-PASI wara Ġimgħa 33 u f'Ġimgħa 52 jew qabilha li rriżulta f'rispons tal-PASI ta' < 50 relattiv għal-linja bażi b'żieda minima ta' 6 punti fir-riżultat tal-PASI relattiv għal Ġimgħa 33). Minn dawk il-pazjenti li tilfu r-rispons adegwat wara li ntgħazlu b'ordni addoċċ biex jirċievu l-placebo, li mbagħad ġew miktuba fil-prova ta' estensjoni open-label, 38 % (25/66) u 55 % (36/66) reġgħu laħqu rispons tal-PASI ta' 75 wara 12 u 24 ġimgħa ta' trattament mill-ġdid, rispettivament.

Fl-Istudju tal-Psorijasi I, total ta' 233 pazjent li wrew rispons għal PASI 75 f'Ġimgħa 16 u Ġimgħa 33 ingħataw terapija kontinwa b'adalimumab għal 52 ġimgħa, u komplew jingħataw adalimumab fil-prova ta' estensjoni open-label. Wara perjodu addizzjonali ta' 108 ġimgħat ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgħa), f'dawn il-pazjenti r-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta' 74.7 % u 59.0 %, rispettivament. Wara perjodu ta' 108 ġimgħat addizzjonali ta' terapija open-label (total ta' 160 ġimgħa), f'analizi fejn il-pazjenti kollha li ma baqghux jipparteċipaw fl-istudju minhabba li esperjenzaw avvenimenti avversi jew minhabba nuqqas ta' effikaċja, jew pazjenti li žiedu d-doża, kienu meqjusa bħala pazjenti li ma rrispondewx għat-trattament. F'dawn il-pazjenti r-rati tal-PASI 75 u l-PGA ta' fejn ma kienx hemm rispons jew fejn kien hemm rispons minimu kienu ta' 69.6 % u 55.7 %, rispettivament.

Fi studju ta' estensjoni open-label, total ta' 347 pazjent li kellhom rispons stabbli għat-trattament ipparteċipaw f'evalwazzjoni ta' x'jiġri meta jitwaqqaf u jerga' jinbeda t-trattament. Matul il-perjodu ta' rtirar, ma-żmien reġgħu tfaċċaw sintomi tal-psorijasi, u l-perjodu medjan ta' żmien li għadda sakemm reġgħu tfaċċaw is-sintomi (is-sintomi marru lura għal "moderat" jew aghar skont il-PGA) kien ta' bejn wiehed u iehor 5 xhur. L-ebda wiehed minn dawn il-pazjenti ma reġa' mar lura għal li kien matul il-perjodu ta' rtirar. Total ta' 76.5 % (218/285) tal-pazjenti li dahl fuq il-perjodu tat-trattament mill-ġdid kellhom rispons ta' PGA "xejn" jew "minimali" wara 16-il ġimgħa ta' trattament mill-ġdid, irrispettivament jekk dawn irkadewx matul l-irtirar (69.1 % [123/178] u 88.8 % [95/107] għal pazjenti li rkadew u li ma rkadewx waqt il-perjodu ta' rtirar, rispettivament). Matul il-perjodu li matulu reġa' nbeda t-trattament ġie osservat profil tas-sigurtà simili għal dak li ġie osservat qabel l-irtirar.

Kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi f'Ġimgħa 16 meta mqabbel mal-placebo (Studji I u II) u ma' MTX (Studju II) u dan deher fid-DLQI (Indiċi tad-Dermatologija dwar il-Kwalità tal-Ħajja, *Dermatology Life Quality Index*). Fi Studju I, it-titjib fir-riżultati tal-komponent fiżiku u mentali fil-qosor tal-SF-36 kien sinifikanti wkoll meta mqabbel mal-placebo.

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

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

Fi Studju Psorijasi IV ġew imqabbla l-effikaċja u s-sigurtà ta' adalimumab ma' placebo f'217 pazjent adult b'psorijasi tad-dwiefer moderata sa severa. Il-pazjenti rċewew doża tal-bidu ta' 80 mg adalimumab segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le (din tinbeda minn ġimgħa wara d-doża tal-bidu) jew placebo għal 26 ġimgħa segwit minn trattament ta' adalimumab open-label għal 26 ġimgħa addizzjonali. Valutazzjoni tal-psorijasi tad-dwiefer tinkludi l-Indiċi Modifikat tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (mNAPSI, *Modified Nail Psoriasis Severity Index*), l-Evalwazzjoni Globali tat-Tobba tal-Psorijasi tad-Dwiefer (PGA-F, *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*) u l-Indiċi tas-Severità tal-Psorijasi tad-Dwiefer (NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*) (ara Tabella 13). Adalimumab wera benefiċċju tat-trattament f'pazjenti b'psorijasi

tad-dwiefer bi gradi differenti ta' involviment tal-ġilda ($BSA \geq 10\%$ (60 % tal-pazjenti) u $BSA < 10\%$ u $\geq 5\%$ (40 % tal-pazjenti)).

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

Punt ta' Tmiem	Ġimgha 16		Ġimgha 26		Ġimgha 52
	Ikkontrollat bi Placebo		Ikkontrollat bi Placebo		Open-label
	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg eow N = 109	Placebo N = 108	adalimumab 40 mg eow N = 109	adalimumab 40 mg eow N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2.9	26.0a	3.4	46.6a	65.0
PGA-F xejn/minimali u titjib ta' ≥ 2 gradi (%)	2.9	29.7a	6.9	48.9a	61.3
Bidla Perċentwali tat- Total tad-Dwiefer NAPSI (%)	-7.8	-44.2 a	-11.5	-56.2a	-72.2
^a $p < 0.001$, adalimumab kontra placebo					

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

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew stmati f'aktar minn 1,500 pazjent b'marda ta' Crohn attiva b'mod minn moderat sa sever (Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) ta' ≥ 220 u ≤ 450) fi studji double-blind, kontrollati bil-placebo, li saru b'ordni addoċċ. Dożi stabbli ta' aminosalicylates, kortikosteroidi, u/jew sustanzi immunomodulatorji meħuda fl-istess waqt, kienu permessi u 80 % tal-pazjenti komplew jirċievu mill-inqas wahda minn dawn il-mediċini.

Il-bidu ta' remissjoni klinika (definita bħala CDAI < 150) ġie evalwat f'żewġ studji, studju CD I (CLASSIC I) u studju CD II (GAIN). Fi studju CD I, 299 pazjent li qatt ma ħadu antagonist ta' TNF ġew imqassma bl-addoċċ f'wieħed minn erba' gruppi ta' trattament; placebo f'Ġimghat 0 u 2, 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2, 80 mg f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2, u 40 mg f'Ġimgha 0 u 20 mg f'Ġimgha 2. Fi studju CD II, 325 pazjent li ma kinux baqqu juru rispons għat-trattament jew li ma kinux jittolleraw infliximab kienu mqassma bl-addoċċ biex jirċievu jew 160 mg adalimumab f'Ġimgha 0 u 80 mg f'Ġimgha 2 jew placebo 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.

Iż-żamma ta' remissjoni klinika ġiet evalwata fi studju CD III (CHARM). Fi studju CD III, 854 pazjent irċeview 80 mg f'Ġimgha 0 u 40 mg f'Ġimgha 2, open-label. F'Ġimgha 4, il-pazjenti ġew imqassma bl-addoċċ biex jingħataw 40 mg ġimgha iva u ġimgha le, 40 mg kull ġimgha, jew placebo għal tul ta' studju totali ta' 56 ġimgha. Pazjenti li kellhom rispons kliniku (tnaqqis f'CDAI ≥ 70) f'ġimgha 4 ġew isseparati minn mal-oħrajn u ġew analizzati separatament minn dawk li ma kellhomx rispons kliniku f'Ġimgha 4. It-tnaqqis tal-kortikosteroidi ftit ftit sakemm jitwaqqfu totalment, kien permess wara Ġimgha 8.

Ir-rati ta' bidu ta' remissjoni u rispons fi studju CD I u studju CD II huma preżentati f'Tabella 14.

Tabella 14.
Bidu ta' remissjoni klinika u rispons (persentaġġ ta' pazjenti)

	Studju CD I: Pazjenti Li Qatt Ma Hadu Infliximab			Studju CD II: Pazjenti Li Kienu Diġà Hadu Infliximab Qabel	
	Plaċebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Plaċebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Ġimgha 4					
Remissjoni klinika	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Rispons kliniku (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

*p < 0.001

**p < 0.01

Rati simili ta' remissjoni ġew osservati għar-reġimi tal-bidu ta' 160/80 mg u 80/40 mg sa Ġimgha 8 u, fil-grupp ta' 160/80 mg, l-effetti avversi ġew innutati b'mod aktar frekwenti.

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

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

Tabella 15.
Iż-żamma ta' remissjoni klinika u rispons (persentaġġ ta' pazjenti)

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

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

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

^a Minn dawk li rċevew kortikosteroidi fil-linja bażi

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

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

Kwalità tal-Hajja

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

Uveite fl-adulti

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

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

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

L-iskop primarju tal-effikaċja fiż-żewġ studji kien 'żmien għall-falliment tat-trattament'. Falliment tat-trattament kien definit minn eżitu b'multikomponenti bbażat fuq infjammazzjoni tal-chorioretinal u/jew infjammazzjoni tal-leżjonijiet vaskulari tar-retina, grad taċ-ċelluli tal-kompartiment anterjuri (AC, *anterior chamber*), grad taċ-ċpar vitriju (VH, *vitreous haze*) u l-aqwa akutezza kkoreġuta tal-vista (BCVA, *best corrected visual acuity*).

Pazjenti li temmew l-Istudji UV I u UV II kienu eliġibbli biex jinkitbu fi studju estiż għal żmien fit-tul mhux ikkontrollat b'tul oriġinarjament ippjanat ta' 78 ġimgha. Pazjenti thallew ikomplu il-medikazzjoni tal-istudju wara t-78 ġimgha sakemm kellhom aċċess għal adalimumab.

Rispons Kliniku

Riżultati minn żewġ studji wrew tnaqqis statistikament sinifikanti tar-riskju tal-falliment tat-trattament f'pazjenti ttrattati b'adalimumab kontra pazjenti li ngħataw plaċebo (ara t-Tabella 16). Iż-żewġ studji wrew effett kmieni u sostnut ta' adalimumab fuq ir-rata tal-falliment tat-trattament kontra l-plaċebo (ara Figura 1).

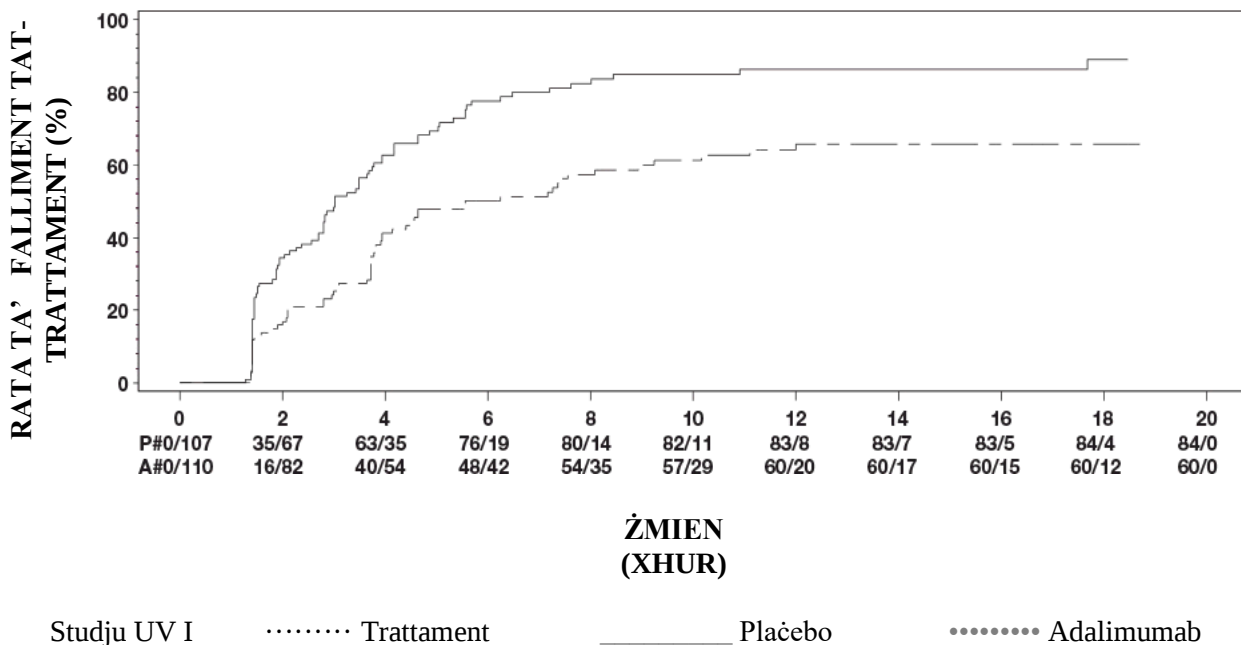
Tabella 16.
Żmien għall-falliment tat-trattament fi Studji UV I u UV II

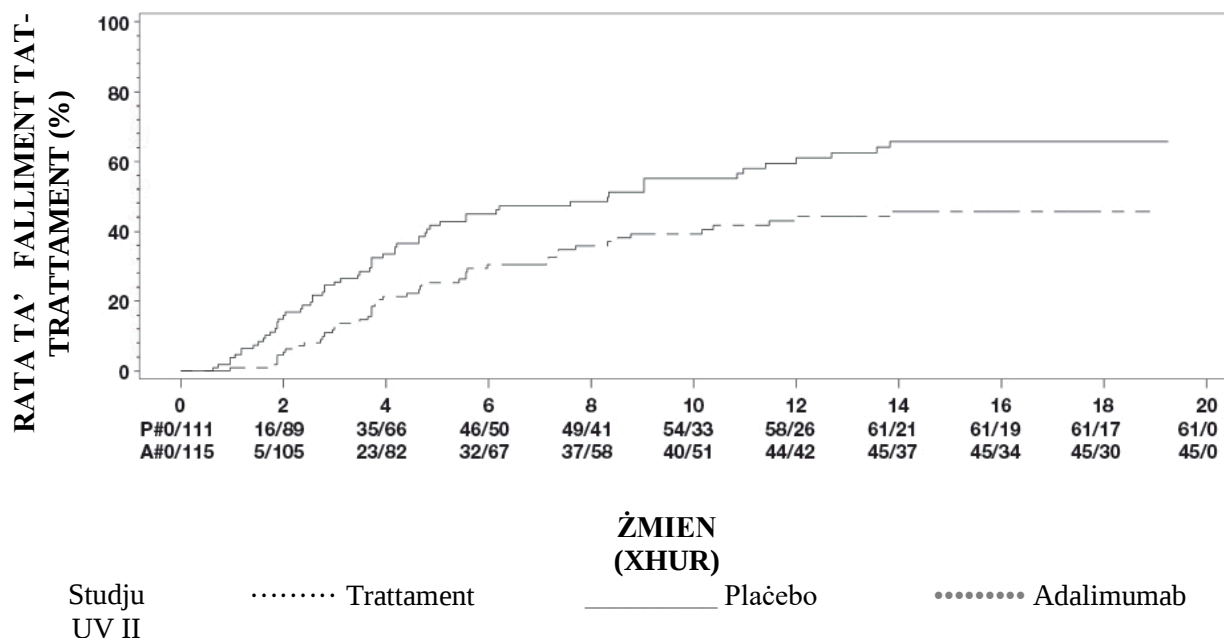
Trattament tal-analiżi	N	Falliment N (%)	Żmien medjan sal-falliment (xhur)	HR ^a	CI ta' 95 % għal HR ^a	valur p ^b
żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 6 fi studju UV I						
analizi primarja (ITT)						
placebo	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
żmien għall-falliment tat-trattament fi jew wara ġimgħa 2 fi studju UV II						
analizi primarja (ITT)						
placebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

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

- ^a HR ta' adalimumab vs placebo minn rigressjoni ta' perikli li huma proporzjonali mat-trattament bħala fattur.
- ^b valur p fuq 2 naħat minn test log rank.
- ^c NE = not estimable (ma jistax jiġi stmat). Anqas minn nofs l-individwi f'riskju kellhom avveniment.

Figura 1. Kurvi Kaplan-Meier li Jiġbru fil-Qosor iż-Żmien għall-Falliment tat-Trattament fi jew wara Ġimgħa 6 (Studji UV I) jew Ġimgħa 2 (Studju UV II)





Nota: P# = Plabebo (Numru ta' Avvenimenti/Numru f'Riskju); A# = Adalimumab (Numru ta' Avvenimenti/Numru f'Riskju).

Fi Studju UV I kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti favur adalimumab kontra plabebo ghal kull komponent tal-falliment tat-trattament. Fi Studju UV II, kienu osservati differenzi statistikament sinifikanti ghal akutezza viziva biss, izda l-komponenti l-oħra kienu numerikament favur adalimumab.

Mill-424 individwu inkluzi fl-estensjoni mhux ikkontrollata fit-tul tal-Istudji UV I u UV II, 60 individwu kienu meqjusa ineligibbli (eż. minħabba devjazzjonijiet jew minħabba kumplikazzjonijiet żviluppati sekondarji għal retinopatija dijabetika, minħabba kirurgija tal-katarretti jew vitrektomija) u kienu esklużi mill-analiżi primarja tal-effikaċja. Mit-364 pazjent li fadal, 269 pazjent evalwabbli (74 %) laħqu 78 ġimgħa ta' trattament b'adalimumab open-label. Ibbażat fuq l-approċċ tad-*data* osservat, 216 (80.3 %) kienu inattivi (l-ebda leżjoni infjammatorja attiva, grad ta' ċellula AC $\leq 0.5+$, grad ta' VH $\leq 0.5+$) b'doża ta' steroidi konkomitanti ≤ 7.5 mg kuljum, u 178 (66.2 %) kienu mingħajr attività ta' steroidi. Il-BCVA tjebet jew inżammet (< 5 ittri deterjorazzjoni) f'88.6 % tal-ghajnejn f'ġimgħa 78. *Data* lil hinn minn Ġimgħa 78 kienet ġeneralment konsistenti ma' dawn ir-riżultati izda in-numru ta' individwi miktuba naqas wara dan iż-żmien. B'kolloxx fost il-pazjenti li waqqfu l-istudju, 18 % waqfu minħabba avvenimenti avversi, u 8 % minħabba rispons insuffiċjenti għal trattament b'adalimumab.

Kwalità tal-Hajja

Eżiti rappurtati mill-pazjent rigward il-funzjoni relatata mal-viżjoni kienu mkejla fiż-żewġ studji kliniċi, bl-użu ta' NEI VFQ-25. Adalimumab ġie numerikament iffavorit għall-maġġoranza tas-sottopunteġġi b'differenzi medji statistikament sinifikanti għal viżjoni ġenerali, uġiħ fl-ghajnejn, viżjoni fil-qrib, is-saħħa mentali, u punteġġ totali fi Studju UV I, u għall-viżjoni ġenerali u s-saħħa mentali fl-Istudju UV II. Effetti relatati mal-viżjoni ma kinux numerikament favur ta' adalimumab għall-viżjoni tal-kulur fi Studju UV I u għall-viżjoni tal-kulur, il-vista periferali u l-viżjoni fil-qrib fi Studju UV II.

Immunogeniċità

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

F'pazjenti li jbatu minn artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ li kellhom minn 4 sa 17-il sena kienu identifikati anti-korpi anti-adalimumab f' 15.8% (27/171) pazjenti kkurati b' adalimumab. F'pazjenti li ma kienux qed jieħdu methotrexate fl-istess ħin, l-inċidenza kienet ta' 25.6% (22/86), meta mqabbla ma 5.9% (5/85) meta adalimumab kien użat flimkien ma methotrexate.

F'pazjenti b'artrite relatata mal-entesite, anti-korpi anti-adalimumab kienu identifikati f' 10.9% (5/46) f'pazjenti trattati b'adalimumab. F'pazjenti li ma ngħatawx methotrexate fl-istess ħin, l-inċidenza kienet ta' 13.6% (3/22), imqabbla ma' 8.3% (2/24) meta adalimumab kien użat flimkien ma methotrexate.

Pazjenti fi studji ta' artrite rewmatika I, II u III ġew ittestjati għal anti-korpi ta' kontra adalimumab f'diversi hinijiet waqt il-perijodu ta' mis-6 sat-12 -il xahar. Fil-provi piviali, anti-korpi kontra adalimumab kienu identifikati fi 5.5% (58/1053) tal-pazjenti ikkurati b'adalimumab, imqabbla ma' 0.5% (2/370) fuq il-plaċebo. 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 bi psorjasi pedjatrika, antikorpi ta' anti-adalimumab ġew identifikati fil-5/38 suġġetti (13%) ttrattati bi 0.8 mg/kg b'adalimumab waħdu.

F'pazjenti adulti bi psorjasi, antikorpi ta' anti-adalimumab ġew identifikati fil-77/920 suġġetti (8.4%) ttrattati b'adalimumab waħdu..

F'pazjenti adulti bil-psorjasi tal-plakka fuq monoterapija b'adalimumab fit-tul li pparteċipaw fi studju ta' rtirar u trattament mill-ġdid, ir-rata ta' antikorpi għal adalimumab wara trattament mill-ġdid (11 minn 482 suġġett, 2.3%) kienet simili għar-rata osservata qabel irtirar (11 minn 590 suġġett, 1.9%).

F'pazjenti bill-marda Crohn (Crohn's disease) fi tfal attiva minn moderata sa severa, ir-rata ta' żvilupp ta' antikorpi ta' anti-adalimumab f'pazjenti li qed jirċievu adalimumab kienet 3.3%.

F'pazjenti bil-marda ta' Crohn, antikorpi kontra adalimumab ġew identifikati f'7/269 suġġett (2.6%).

F'pazjenti adulti li kellhom uveite mhux infettiva, antikorpi kontra adalimumab ġew identifikati f'4.8% (12/249) ta' pazjenti ttrattati 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'hux f'loku.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika taż-żagħżagħ (JIA, Juvenile idiopathic arthritis)

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ (pJIA, Polyarticular juvenile idiopathic arthritis)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati f'żewġ studji (pJIA I and II) fi tfal b'artrite poliartikulari attiva jew artrite raffa idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ, u li kellhom varjetà ta' bidu ta' JIA (l-aktar frekwenti fattur reumatologikurewmatiku negattiv jew poli-artrite pożittiva u oligo-artrite fit-tul).

pJIA I

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew studjati fi studju fi kollettiv *multicenter*, randomizzat, u *double-blind* f'171 tifel u tifla (li għandhom bejn 4 – 17-il sena) b'JIA poliartikulari. Fil-fażi tal-bidu *open-label* (OL LI, *open-label lead in phase*) il-pazjenti kienu imqassma f'żewġ gruppi, daww ikkurati b'MTX (methotrexate) u daww li mhux trattati b'MTX (non-MTX). Il-pazjenti li kienu fit-taqsimi ta' non-MTX kienu naïve jew ġew irtirati minn MTX mill-anqas ġimagħtejn qabel l-amministrazzjoni tal-medicina ta' l-istudju. Il-pazjenti nżammu fuq dożi stabbli ta' medicini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) u jew prednisolone (≤ 0.2 mg/kg/ġurnata jew massimu ta' 10 mg/ġurnata). Fil-fażi OL LI kull pazjent irċieva 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg adalimumab ġimgha iva u ġimgha le għal 16-il ġimgha. L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u dożi minimi, medji u massimi li ngħataw waqt il-fażi OL LI ġew ippreżentati f'Tabella 17.

Tabella 17.

L-ammont ta' pazjenti mqassma skont l-età u d-doża ta' adalimumab waqt il-fażi OL LI

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

Il-pazjenti li wrew rispons pedjatriku ACR 30 f'Ġimgha 16 kienu eliġibbli biex jiġu mqassma bl-addoċċ fil-fażi *double-blind* (DB) u jirċievu adalimumab 24 mg/m² sa massimu ta' 40 mg, jew placebo ġimgha iva u ġimgha le għal 32 ġimgha oħra jew sakemm il-marda reġgħet harget. Il-kriterji li jiddefinixxu li l-marda reġgħet harget huma li tmur lura b' ≥ 30 % mil-linja bażi f' ≥ 3 minn 6 kriterji prinċipali ta' ACR pedjatriki, ≥ 2 ġogi attivi, u titjib ta' > 30 % f'mhux aktar minn 1 minn 6 kriterji. Wara 32 ġimgha jew meta l-marda reġgħet harget, il-pazjenti kienu eliġibbli sabiex jidhlu fil-fażi ta' estensjoni *open-label*.

Tabella 18.

Risponsi Ped ACR 30 fl-istudju JIA

Taqsimi	MTX		Minghajr MTX	
Faži				
OL-LI 16-il ġimgha				
Ped ACR 30 rispons (n/N)	94.1 % (80/85)		74.4 % (64/86)	
Riżultati tal-Effikaċja				
Double-Blind ta’ 32 ġimgha	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Plaċebo/ MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Plaċebo (N = 28)
Il-marda reġgħet harget fl-ahħar ta’ 32 ġimgha ^a (n/N)	36.8 % (14/38)	64.9 % (24/37) ^b	43.3 % (13/30)	71.4 % (20/28) ^c
Žmien medju biex il-marda terġa’ tohroġ	> 32 ġimgha	20 ġimgha	> 32 ġimgha	14-il ġimgha

^a Risponsi Ped ACR 30/50/70 f'Ġimgha 48 kien wisq akbar minn dak ta' pazjenti ttrattati bil-placebo

^b p = 0.015

^c p = 0.031

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

Meta tara kollox, ir-risponsi kienu generalment aħjar u anqas pazjenti żviluppaw antikorpi meta kienu kkurati bil-kombinazzjoni ta' adalimumab u MTX meta mqabbla ma' adalimumab waħdu. Meta tkkunsidra dawn ir-riżultati, Yuflyma hu rakkomandat biex jiġi użat flimkien ma' MTX, u użat bħala monoterapija f'pazjenti li ma jistgħux jieħdu MTX (ara sezzjoni 4.2).

pJIA II

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu evalwati fi studju tat-tip multiċentru u *open-label* fi 32 tifel u tifla (2 – < 4 snin jew li għandhom minn 4 snin il-fuq u li jiżnu < 15 kg) li għandhom artrite poliartikulari JIA jew qawwiya. Il-pazjenti rċewew 24 mg/m² tal-arja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA, *body surface area*) ta' adalimumab sa massimu ta' 20 mg ġimġha iva u ġimġha le bħala doża waħda mogħtija taħt il-ġilda għal ta' l-anqas 24 ġimġha. Matul dan l-istudju ħafna mill-pazjenti użaw MTX fl-istess hin, b'inqas rapporti li użaw kortikosteroidi jew NSAIDs.

F'Ġimġha 12 u Ġimġha 24, ir-rispons PedACR30 kien ta' 93.5 % u 90.0 % rispettivament meta intużat is-sistema ta' informazzjoni osservata. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b' PedACR50/70/90 f'Ġimġha 12 u Ġimġha 24 kienu ta' 90.3 %/61.3 %/38.7 % u 83.3 %/73.3 %/36.7 %, rispettivament. Fost dawk li rrispondew (ACR Pedjatriku 30) f'Ġimġha 24 (n = 27 minn 30 pazjent), ir-risponsi tal-ACR Pedjatriku 30 kienu mantenuti sa 60 ġimġha fil-fażi OLE f'pazjenti li rċewew adalimumab matul dan il-perjodu. B'kollox 20 pazjent ġie ttrattat għal 60 ġimġha jew aktar.

Artrite relatata mal-entesite

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab kienu ġew studjati fi studju tat-tip multiċentru, b'mod każwali, double-blind f'46 pazjent pedjatriku (6 sa 17-il sena) b'artrite moderata relatata ma' entesite. Il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali biex jirċievu 24 mg/m² tal-erja tal-wiċċ tal-ġisem (BSA, *body surface area*) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg, jew placebo ġimġha iva u ġimġha le għal 12-il ġimġha. Il-perjodu double-blind huwa segwit mill-perjodu open-label (OL) fejn il-pazjenti rċewew 24 mg/m² (BSA) ta' adalimumab sa massimu ta' 40 mg ġimġha iva u ġimġha le mogħtija taħt il-ġilda sa 192 ġimġha oħra. Il-punt tat-tmiem primarju kien il-bidla perċentwali mil-linja bażi sa Ġimġha 12 fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite (nefha mhux minhabba sfigurarazzjoni jew ġogi li m'għadhomx jiċċaqalqu flimkien ma' wġiġh u/jew sensitività), li kien milhuq b'perċentwali medju ta' tnaqqis ta' -62.6 % (bidla perċentwali medjana ta' -88.9 %) f'pazjenti fil-grupp ta' adalimumab meta kkumparat ma' -11.6 % (bidla perċentwali medjana ta' -50.0 %) f'pazjenti fil-grupp tal-placebo. Titjib fin-numru ta' ġogi attivi bl-artrite kien mantenut waqt il-perjodu OL fil-Ġimġha 156 għas-26 minn 31 (84 %) pazjent fil-grupp ta' adalimumab li baqgħu fl-istudju. Ghalkemm mhux statistikament sinifikanti, il-maġġoranza tal-pazjenti wrew titjib kliniku fil-punti tat-tmiem sekondarji bħal numru ta' siti ta' entesite, għadd ta' ġogi sensittivi (TJC, *tender joint count*), għadd ta' ġogi minfuha (SJC, *swollen joint count*), rispons Pedjatriku ACR 50, u rispons Pedjatriku ACR 70.

Psorijasi tal-plakka pedjatrika

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

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

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

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0.8 mg/kg eow N = 38
PASI 75 ^b	12 (32.4 %)	22 (57.9 %)
PGA: Xejn/minimali ^c	15 (40.5 %)	23 (60.5 %)
^a MTX = methotrexate ^b P = 0.027, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX ^c P = 0.083, adalimumab 0.8 mg/kg kontra MTX		

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

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

Il-marda ta' Crohn fit-tfal

Adalimumab kien eżaminat fi prova klinika multicentrali, każwali, double-blind li saret biex ikunu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà fil-bidu tat-trattament u waqt il-manteniment tat-trattament b'dożi li jiddependu fuq il-piż tal-ġisem (< 40 kg jew ≥ 40 kg). Din il-prova saret f'192 individwu pedjatriku li għandhom bejn 6 u 17-il sena (inkluzi), bil-marda ta' Crohn (CD, *Crohn's disease*) moderata sa severa definita bħala riżultat tal-Indiċi tal-Attività tal-Marda ta' Crohn fit-Tfal (PCDAI, *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*) ta' > 30. F'dawn l-individwi, ried ikun hemm falliment tat-terapija konvenzjonali (inkluz kortikosterojdi u/jew immunomodulatori) għal CD. L-individwi setgħu wkoll tilfu r-rispons qabel jew ma kinux jittolleraw infliximab.

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

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

Tabella 20. Reġim ta' Manteniment

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

Riżultati tal-effikaċja

Il-punt tat-tmiem primarju tal-istudju kien ir-remissjoni klinika f'Ġimgħa 26, definita bħala riżultat

tal-PCDAI ta' ≤ 10 .

Ir-rati ta' remissjoni klinika u rispons kliniku (definiti bhala tnaqqis fir-rizultat tal-PCDAI ta' mill-inqas 15-il punt mil-linja baži) huma preżentati f' Tabella 21. Ir-rati tat-twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori huma preżentati f' Tabella 22.

Tabella 21.
Studju ta' CD fit-Tfal
Remissjoni u rispons kliniċi tal-PCDAI

	Doża Standard 40/20 mg eow N = 93	Doża Baxxa 20/10 mg eow N = 95	Valur p*
Ġimgha 26			
Remissjoni klinika	38.7 %	28.4 %	0.075
Rispons kliniku	59.1 %	48.4 %	0.073
Ġimgha 52			
Remissjoni klinika	33.3 %	23.2 %	0.100
Rispons kliniku	41.9 %	28.4 %	0.038
* valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa.			

Tabella 22.
Studju ta' CD fit-Tfal
Twaqqif tal-kortikosteroidi jew immunomodulatori u remissjoni tal-fistla

	Doża standard 40/20 mg eow	Doża baxxa 20/10 mg eow	Valur p¹
Twaqqif tal-Kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
Ġimgha 26	84.8 %	65.8 %	0.066
Ġimgha 52	69.7 %	60.5 %	0.420
Twaqqif tal-Immunomodulatori²	N = 60	N = 57	
Ġimgha 52	30.0 %	29.8 %	0.983
Remissjoni tal-fistla³	N = 15	N = 21	
Ġimgha 26	46.7 %	38.1 %	0.608
Ġimgha 52	40.0 %	23.8 %	0.303

¹ valur p li huwa paragun tad-doża standard kontra d-doża baxxa.

² Terapija bl-immunosuppressanti setgħet tkun imwaqqfa biss f' Ġimgha 26 jew wara skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk l-individwu lahaq il-kriterju tar-rispons kliniku

³ definita bhala l-gheluq tal-fistuli kollha li kienu qed inixxu fil-Linja Baži għal mill-inqas 2 viżti konsekuttivi wara l-Linja Baži

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

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

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

Uveite pedjatrika

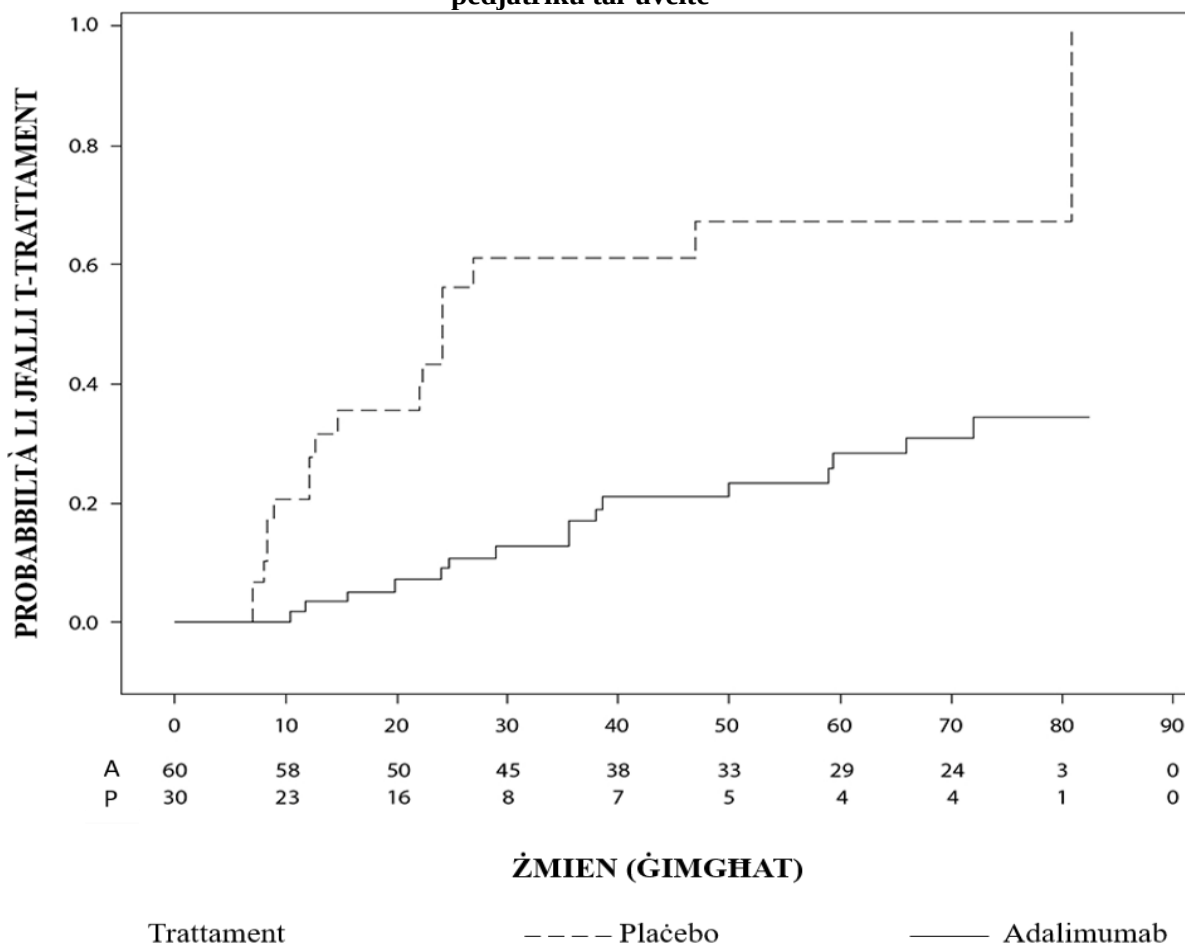
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' adalimumab ġew ivvalutati fi studju kkontrollat, b'mod każwali u double-masked ta' 90 pazjent pedjatriku minn 2 sa < 18-il sena b'uveite anterjuri mhux infettiva assoċjata ma' JIA attiva li kienu reżistenti għal mill-inqas 12-il ġimgħa bi trattament b'methotrexate. Il-pazjenti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

Il-punt tat-tmiem primarju kien 'iż-żmien għall-falliment tat-trattament'. Il-kriterji li jiddeterminaw il-falliment tat-trattament kienu infjammazzjoni okulari li aggravaw jew sostnew nuqqas ta' titjib, titjib parzjali bl-iżvilupp ta' komorbiditajiet okulari sostnuti jew deterjorament ta' komorbiditajiet okulari, użu mhux permess ta' mediċini konkomitanti, u sospensjoni tat-trattament għal perjodu estiż ta' żmien.

Rispons kliniku

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

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



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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

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

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

Wara l-ġhoti ta' 24 mg/m² (massimu ta' 40 mg) taht il-ġilda ġimgħa iva u ġimgħa le lill-pazjenti b'artrite relatata ma' entesite li kellhom minn 6 sa 17-il sena, il-konċentrazzjonijiet minimi u massimi medji fi stat fiss (valuri mkejla f'Ġimgħa 24) ta' adalimumab fis-serum kienu ta' 8.8 ± 6.6 µg/ml meta adalimumab ma kienx użat flimkien ma' methotrexate u 11.8 ± 4.3 µg/ml meta adalimumab kien użat flimkien ma' methotrexate.

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

F'pazjenti pedjatriċi li għandhom CD moderata sa severa, id-doża tal-bidu ta' adalimumab open-label kienet ta' 160/80 mg jew 80/40 mg f'Ġimgħa 0 u 2, rispettivament, li kienet tiddependi mill-punt ta' qtugħ tal-piż tal-ġisem ta' 40 kg. F'Ġimgħa 4, il-pazjenti kienu magħżula b'mod każwali 1:1 għall-gruppi ta' trattament ta' manteniment b'Doża Standard (40/20 mg eow) jew Doża Baxxa (20/10 mg eow) fuq bażi tal-piż tal-ġisem tagħhom. L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi medji ($\pm$ SD) ta' adalimumab fis-serum milhuqa f'Ġimgħa 4 kienu 15.7 ± 6.6 µg/ml għall-pazjenti ta' ≥ 40 kg (160/80 mg) u 10.6 ± 6.1 µg/ml għall-pazjenti ta' < 40 kg (80/40 mg).

Għall-pazjenti li baqgħu jiehdu l-terapija każwali tagħhom, il-medja ($\pm$ SD) tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' adalimumab fis-serum f'Ġimgħa 52 kienet ta' 9.5 ± 5.6 µg/ml għal grupp li qed jingħata Doża Standard u 3.5 ± 2.2 µg/ml għal grupp li qed jingħata Doża Baxxa. Il-medja tal-aktar konċentrazzjonijiet baxxi kienet mantnuta f'pazjenti li baqgħu jirċievu trattament b'adalimumab eow għal 52 ġimgħa. Għal pazjenti li d-doża żdiedet minn eow għal reġim ta' kull ġimgħa, il-medja ($\pm$ SD) tal-konċentrazzjonijiet ta' adalimumab fis-serum f'Ġimgħa 52 kienet ta' 15.3 ± 11.4 µg/ml (40/20 mg, kull ġimgħa) u 6.7 ± 3.5 µg/ml (20/10 mg, kull ġimgħa).

L-esponiment ta' adalimumab f'pazjenti pedjatriċi b'uweite kien imbassar bl-użu ta' mudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni u simulazzjoni bbażata fuq farmakokinetika ta' indikazzjoni minn pazjenti pedjatriċi oħra (psorijasi pedjatrika, artrite idjopatika ġuvenili, marda ta' Crohn pedjatrika u artrite relatata ma' entesite). M'hemmx *data* disponibbli dwar l-esponiment kliniku dwar l-użu ta' doża għolja tal-bidu fi tfal ta' < 6 snin. L-esponimenti mbassra jindikaw li fin-nuqqas ta' methotrexate, doża għolja tal-bidu tista' twassal għal żieda inizjali fl-esponiment sistemiku.

Relazzjoni bejn esponiment u rispons fil-popolazzjoni pedjatrika

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

Relazzjonijiet bejn l-esponiment u r-rispons bejn il-konċentrazzjoni ta' adalimumab u l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi bi psorijasi tal-plakka kronika severa ġew stabbiliti għal PASI 75 u PGA xejn jew minimi, rispettivament. PASI 75 u PGA xejn jew minimi żdiedu b'konċentrazzjonijiet li

jizdiedu ta' adalimumab, it-tnejn b' EC_{50} apparenti simili ta' madwar 4.5 $\mu\text{g/ml}$ (CI ta' 95 % 0.4–47.6 u 1.9–10.5, rispettivamente).

Adulti

Wara t-teħid taħt il-gilda ta' doża waħda ta' 40 mg, l-assorbiment u d-distribuzzjoni ta' adalimumab kienu bil-mod, bl-ogħla punt ta' konċentrazzjoni fis-serum jintlaħaq madwar 5 ijiem wara l-ġħoti. Il-biodisponibilità medja assoluta ta' adalimumab stmata minn tliet studji wara t-teħid ta' doża waħda ta' 40 mg taħt il-gilda kienet ta' 64 %. Wara doži waħdenin meħuda 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-tneħħija mill-ġisem varjat minn 11 sa 15 ml/sieġha, il-volum ta' distribuzzjoni (V_{ss}) varja minn 5 sa 6 litri u l-half-life medja tal-faži terminali kienet ta' bejn wieħed u ieħor ġimagħtejn. Il-konċentrazzjoni ta' adalimumab fil-fluwidu sinovjali ta' ħafna pazjenti b'artrite reumatika varjaw minn 31 – 96 % minn dawġ fis-serum.

Wara t-teħid ta' adalimumab 40 mg taħt il-gilda ġimgħa iva u ġimgħa le f'pazjenti adulti b'artrite reumatika (AR, *rheumatoid arthritis*), il-konċentrazzjoni minima medja fissa kienet ta' bejn wieħed u ieħor 5 $\mu\text{g/ml}$ (mingħajr it-teħid konkomitanti ta' methotrexate) u minn 8 sa 9 $\mu\text{g/ml}$ (bit-teħid konkomitanti ta' methotrexate), rispettivamente. Il-livelli minimi fissi fis-serum ta' adalimumab żdiedu bejn wieħed u ieħor proporzjonalment mad-doża wara t-teħid ta' dożaġġ ta' 20, 40 u 80 mg taħt il-gilda ġimgħa iva u ġimgħa le u kull ġimgħa.

F'pazjenti adulti b'psorijasi, il-konċentrazzjoni minima medja fissa kienet ta' 5 $\mu\text{g/ml}$ meta kien qiegħed jingħata trattament bħala monoterapija b'adalimumab b'doża ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

F'pazjenti b'marda ta' Crohn, id-doża għolja tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita b'40 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 5.5 $\mu\text{g/ml}$ matul il-perjodu tal-bidu. Doża għolja tal-bidu ta' 160 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 2 tilhaq konċentrazzjonijiet minimali tas-serum f'adalimumab ta' bejn wieħed u ieħor 12 $\mu\text{g/ml}$ matul il-perjodu tal-bidu. F'pazjenti b'marda ta' Crohn li rċevew doża ta' 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le biex imantnu l-istat tagħhom ġew osservati livelli minimali medji fissi ta' bejn wieħed u ieħor 7 $\mu\text{g/ml}$.

F'pazjenti adulti b'uveite, id-doża għolja tal-bidu ta' 80 mg adalimumab f'Ġimgħa 0 segwita minn 40 mg adalimumab ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdeu minn Ġimgħa 1, irriżulta f'medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' bejn wieħed u ieħor 8 sa 10 $\mu\text{g/ml}$.

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

Eliminazzjoni

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni b'*data* minn 'il fuq minn 1,300 pazjent b'RA wriet xaqlib lejn tneħħija apparenti oġħla ta' adalimumab mill-ġisem, aktar ma jizdied il-piż tal-ġisem. Wara aġġustamenti li saru għal differenzi fil-piż, irriżulta li s-sess u l-età kellhom effett minimu fuq it-tneħħija ta' adalimumab. Ġie osservat li l-livelli fis-serum ta' adalimumab ħieles (mhux marbut ma' antikorpi kontra adalimumab, AAA) kienu aktar baxxi f'pazjenti b'livelli AAA li jistgħu jitkejlu.

Indeboliment epatiku jew renali

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

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

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

Sar studju fuq l-effett tat-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. La saru studji karċinogeniċi, u lanqas stima standard ta' fertilità u tossicità wara t-twelid b'adalimumab, u dan minhabba nuqqas ta' mudelli adegwati għal antikorp li jirreaġixxi wkoll għat-TNF tal-bhejjem gerriema u għall-iżvilupp ta' antikorp li jinnewtralizzaw fil-bhejjem gerriema.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid
Sodium acetate trihydrate
Glycine
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Siringa waħda mimlija għal-lest ta' Yuflyma tista' tkun maħżuna f'temperatura sa massimu ta' 25 °C għal perjodu ta' mhux aktar minn 31 ġurnata. Is-siringa mimlija għal-lest għandha tkun protetta mid-dawl u tintrema jekk ma tintużax f'dawk it-31 ġurnata.

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

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

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest (hġieg tat-tip I) b'tapp tal-planger (lasktu tal-bromobutyl) u b'labra bi protezzjoni tal-labra (elastomer termoplastiku).

Pakketti ta':

- Siringa waħda mimlija għal-lest (0.2 ml soluzzjoni sterili) b'2 kuxxinetti bl-alkohol.
- 2 siringi mimlijin għal-lest (0.2 ml soluzzjoni sterili), b'2 kuxxinetti bl-alkohol.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

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

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA
ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Repubblika tal-Korea

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Il-Ġermanja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franza

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanja

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

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

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

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

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Yuflyma f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inklużi midja tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti. Il-programm edukattiv jikkonsisti f'Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent.

Il-kartuna ta' tfakkir għall-pazjent fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li pazjent għandu jkun jaf biha qabel u waqt it-trattament b'Yuflyma. Din il-kartuna ta' tfakkir għandha l-għan li tenfasizza r-riskju ta' infezzjonijiet serji, tuberkużi (TB), tumuri malinni, disturbi li jaffettwaw il-myelin tan-nervituri (inklużi sklerożi multipla [MS, *multiple sclerosis*], sindromu ta' Guillain-Barré [GBS, *Guillain-Barré syndrome*] u newrite fl-għajnejn [ON, *optic neuritis*] u l-marda ta' BCG wara tilqim ħaj ta' BCG fit-trabi b'esponiment fl-utru għal Yuflyma.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Yuflyma jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa li huma mistennija li jippreskrivu adalimumab u l-pazjenti kollha li huma mistennija li jużaw adalimumab ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-materjali edukattivi li ġejjin:

Il-Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent (adult u pedjatriku) fiha l-elementi ewlenin li ġejjin

- Li t-trattament b'Yuflyma jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet, inklużi tuberkużi, kanċer u problemi fis-sistema nervuża;
- Is-sinjali u s-sintomi ta' dan it-tħassib dwar is-sigurtà u meta għandha titfittex attenzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa;
- L-importanza li wiehed ma jirċevix vaċċini ħajjin u li l-professjonist tal-kura tas-saħħa jiġi informat li l-pazjenta qiegħda tirċievi trattament fil-każ ta' tqala;
- Istruzzjonijiet biex jiġu rrekordjati l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-medikazzjoni biex tiġi żgurata traċċabilità;
- Dettalji tal-kuntatt ta' min jippreskrivi adalimumab.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa waħda mimlija għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkoħol

2 siringi mimlijin għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkoħol

4 siringi mimlijin għal-lest
4 kuxxinetti bl-alkoħol

6 siringi mimlijin għal-lest
6 kuxxinetti bl-alkoħol

Siringa waħda mimlija għal-lest bil-labra mghottija
2 kuxxinetti bl-alkoħol

2 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mghottija
2 kuxxinetti bl-alkoħol

4 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mghottija
4 kuxxinetti bl-alkoħol

6 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mghottija
6 kuxxinetti bl-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda

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

Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal dettalji dwar hażna alternattiva.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

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

EU/1/20/1513/001 siringa wahda mimlija għal-lest

EU/1/20/1513/002 2 siringi mimlijin għal-lest

EU/1/20/1513/003 4 siringi mimlijin għal-lest

EU/1/20/1513/004 6 siringi mimlijin għal-lest

EU/1/20/1513/005 siringa wahda mimlija għal-lest bil-labra mghottija

EU/1/20/1513/006 2 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mghottija

EU/1/20/1513/007 4 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mghottija

EU/1/20/1513/008 6 siringi mimlijin għal-lest bil-labra mghottija

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Yuflyma 40 m

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Yuflyma 40 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

40 mg/0.4 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Pinna waħda mimlija għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkoħol

2 pinen mimlijin għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkoħol

4 pinen mimlijin għal-lest
4 kuxxinetti bl-alkoħol

6 pinen mimlijin għal-lest
6 kuxxinetti bl-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda

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

Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EX

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friża.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal dettalji dwar hażna alternattiva.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Żomm il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

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

EU/1/20/1513/009 pinna waħda mimlija għal-lest

EU/1/20/1513/010 2 pinen mimlijin għal-lest

EU/1/20/1513/011 4 pinen mimlijin għal-lest

EU/1/20/1513/012 6 pinen mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Yuflyma 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA GHALL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Yuflyma 40 mg injezzjoni
adalimumab
Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

40 mg/0.4 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa waħda mimlija għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkohol

Siringa waħda mimlija għal-lest bil-labra mgħottija
2 kuxxinetti bl-alkohol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda

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

Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal dettalji dwar hażna alternattiva.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

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

EU/1/20/1513/013 siringa wahda mimlija għal-lest
EU/1/20/1513/014 siringa wahda mimlija għal-lest bil-labra mghottija

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Yuflyma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Yuflyma 80 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

80 mg/0.8 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA GHALL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest
adalimumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Pinna waħda mimlija għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkoħol

3 pinen mimlijin għal-lest
4 kuxxinetti bl-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda

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

Għal użu ta' darba biss.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal dettalji dwar hażna alternattiva.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Żomm il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

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

EU/1/20/1513/015 pinna waħda mimlija għal-lest

EU/1/20/1513/016 3 pinen mimlijin għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Yuflyma 80 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA GHALL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Yuflyma 80 mg injezzjoni
adalimumab
Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

80 mg/0.8 ml

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Siringa waħda mimlija għal-lest ta' 0.2 ml fiha 20 mg adalimumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.
Aqra l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa waħda mimlija għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkoħol

2 siringi mimlijin għal-lest
2 kuxxinetti bl-alkoħol

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-gilda

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

Għal użu ta' darba biss.

Għal użu pedjatriku.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal dettalji dwar hażna alternattiva.

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

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony

L-Ungerija

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

EU/1/20/1513/017 2 siringi mimlijin għal-lest

EU/1/20/1513/018 Siringa wahda mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Yuflyma 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA GHAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Yuflyma 20 mg injezzjoni
adalimumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

20 mg/0.2 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll **Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti għandek tkun taf biha qabel ma tibda tuża Yuflyma u waqt it-trattament b'Yuflyma. Żomm din il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** fuqek matul it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Yuflyma.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Yuflyma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma
3. Kif għandek tuża Yuflyma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Yuflyma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhum Yuflyma u għalxiex jintuża

Yuflyma fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (difiza) tal-ġisem tiegħek.

Yuflyma huwa intenzjonat għat-trattament tal-mard infjammatorju li ġej:

- Artrite reumatika
- Artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari
- Artrite relatata ma' entesite
- Ankylosing spondylitis
- Axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis
- Artrite psorijatika
- Psorijasi tal-plakka
- Hidradenitis suppurativa
- Il-marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva
- Uveite mhux infettiva

L-ingredjent attiv f'Yuflyma, adalimumab, huwa antikorp monoklonali uman. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jorbtu ma' mira speċifika fil-ġisem.

Il-mira ta' adalimumab hija proteina msejha fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF α), li hija involuta fis-sistema immuni (difiza) u hija preżenti f'livelli oġġla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jingħaqad ma' TNF α , Yuflyma jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite reumatika

Artrite reumatika hija marda infjammatorja tal-ġogi.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite reumatika moderata sa severa fl-adulti. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Yuflyma jista' jintuża wkoll biex jittratta artrite reumatika severa, attiva u progressiva mingħajr trattament preċedenti b'methotrexate.

Yuflyma jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda infjammatorja u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod aktar liberu.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk Yuflyma għandux jintuża flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

Artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari

Artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari hija marda infjammatorja tal-ġogi.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari f'pazjenti minn età ta' sentejn. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk Yuflyma għandux jintuża flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

Artrite relatata ma' entesite

Artrite relatata ma' entesite hija marda infjammatorja tal-ġogi u l-postijiet fejn it-tendoni jissiehbu mal-ghadam.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite relatata ma' entesite f'pazjenti minn età ta' 6 snin. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis huma marda infjammatorja tal-ispina.

Yuflyma jintuża biex jittratta ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis severi fl-adulti. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Artrite psorijatika

Artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi li normalment hi assoċjata mal-psorijasi.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite psorijatika fl-adulti. Yuflyma jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod aktar liberu. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Psorijasi tal-plakka

Psorijasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mgħottija bi qxur kulur il-fidda. Psorijasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li tikkawża li jitfarrku, jihxienu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li dan jista' jikkawża wġiġħ.

Yuflyma jintuża biex jittratta

- psorijasi tal-plakka kronika moderata sa severa fl-adulti u
- psorijasi tal-plakka kronika severa fit-tfal u l-adolesxenti minn 4 sa 17-il sena li għalihom terapija topika u fototerapija jew ma ħadmx tajjeb ħafna jew mhumie x adattati.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejha akne inversa) hija marda infjammatorja fil-ġilda kronika u spiss bl-uġiġħ. Sintomi jistgħu jinkludu noduli ratba (boċċi) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistaw inixxu materja. Jaffettwaw bl-aktar mod komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, taħt l-idejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u l-warrani. Ċikatriċi jistgħu jseħħu wkoll fiż-żoni affettwati.

Yuflyma jintuża biex jittratta

- hidradenitis suppurativa moderata sa severa fl-adulti u
- hidradenitis suppurativa moderata sa severa fl-adolesxenti minn 12 sa 17-il sena.

Yuflyma jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi kkawżati mill-marda, u l-uġiġħ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Jista' jkun li l-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Yuflyma.

Il-marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja tal-parti tal-ġisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Yuflyma jintuża biex jittratta

- marda ta' Crohn moderata sa severa fl-adulti u
- marda ta' Crohn moderata sa severa fit-tfal u l-adolesxenti li għandhom bejn 6 sa 17-il sena.

Jista' jkun li l-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Yuflyma.

Kolite ulċerattiva

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

Yuflyma huwa intenzjonat għall-kura ta'

- kolite ulċerattiva moderata sa severa fl-adulti u
- kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fi tfal u adolesxenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena.

Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Yuflyma.

Uveite mhux infettiva

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajnejn. Yuflyma jintuża biex jittratta

- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa wara l-għajnejn
- tfal mill-età ta' sentejn b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-għajnejn.

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis ta' vizjoni u/jew il-preżenza ta' floaters fl-għajnejn (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Yuflyma jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma

Tużax Yuflyma:

- Jekk int allergiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek tuberkułosi attiva jew infezzjoni severa oħra (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, pereżempju, deni, feriti, thossok għajjen, problemi fis-snien.
- Jekk tbat i minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Yuflyma.

Reazzjonijiet allergiċi

- Jekk inti jkollok reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharħir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Yuflyma, u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (pereżempju, ulċera f'saqajk) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Yuflyma. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi t-trattament b'Yuflyma, jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk ikollok problemi fil-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu:
 - tuberkułosi
 - infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji
 - infezzjoni severa fid-demm (sepsis)

F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi fis-snien. It-tabib jista' jgħidlek biex tieqaf tuża Yuflyma għal ftit żmien.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk tghix jew tivvjaġġa f'reġjuni fejn infezzjonijiet fungali (pereżempju, histoplasmosis, coccidioidomycosis jew blastomycosis) huma komuni hafna.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek infezzjonijiet li għadhom ġejjin lura jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment waqt li qed tieħu Yuflyma. Int u t-tabib tiegħek għandkom toqogħdu attenti b'mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi ttrattat b'Yuflyma. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ta' infezzjonijiet, bħal deni, feriti, thossok għajjen jew problemi fis-snien.

Tuberkulosi

- Huwa importanti hafna li tghid lit-tabib tieghek jekk qatt kellek tuberkulosi, jew jekk ġejt f'kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulosi. Jekk ghandek tuberkulosi attiva, tużax Yuflyma.
 - Peress illi ġew irrappurtati każi ta' tuberkulosi f'pazjenti ttrattati b'Yuflyma, qabel tibda Yuflyma, it-tabib tieghek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tieghek u testijiet xierqa għall-iċċekkjar (eżempju X-ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mnizzla fuq il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** tieghek.
 - It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul it-terapija anke jekk inti rċevejt trattament għall-prevenzjoni tat-tuberkulosi.
 - Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (pereżempju, sogħla li ma tridx titlaq, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' enerġija, deni hafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tieghek immedjament.

Epatite B

- Jekk inti iġġorr il-virus tal-epatite B (HBV), jekk ghandek HBV attiv jew jekk taħseb li ghandek riskju li jaqbdak l-HBV, għarraf lit-tabib tieghek.
 - It-tabib tieghek għandu jittestjak għal HBV. F'pazjenti li jgħorru l-HBV, Yuflyma jista' jikkawża riattivazzjoni ta' dan il-virus.
 - F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tiegħu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-HBV tista' tpoġġilek haġtek fil-periklu.

Operazzjoni jew intervent fis-sniien

- Jekk inti se jkollok xi operazzjoni jew se tagħmel xi intervent fis-sniien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tieghek li inti qiegħed tiegħu Yuflyma. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Yuflyma għal ftit żmien.

Mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri

- Jekk inti tbat minn jew tiżviluppa mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri (marda li taffettwa l-kisja protettiva madwar in-nervituri, bħal sklerosi multipla), it-tabib tieghek għandu jiddeċiedi jekk inti ghandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Yuflyma. Għid lit-tabib tieghek immedjament jekk tesperjenza sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn jew tnmnim jew tingiz fi kwalunkwe parti tal-ġisem tieghek.

Tilqim

- Ċertu tilqim jista' jikkawża infezzjonijiet u m'għandux jinghata waqt li jkun qiegħdin jinghataw Yuflyma.
 - Iċċekkja mat-tabib tieghek qabel ma tiegħu xi tilqim.
 - Huwa rakkomandat li t-tfal, jekk possibbli, jinghataw it-tilqim skedat kollu għall-età tagħhom qabel ma jibdew it-trattament b'Yuflyma.
 - Jekk irċevejt Yuflyma waqt li kont tqila, it-tarbija tieghek jista' jkollha riskju akbar għal infezzjoni ta' dan it-tip sa hames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża ta' Yuflyma waqt it-tqala. Huwa importanti li tghid lit-tabib tat-tarbija tieghek, u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu minnek ta' Yuflyma waqt it-tqala tieghek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tieghek tkun tista' tiegħu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb ħafifa u qed tiġi ttrattat b'Yuflyma, l-istat tal-insuffiċjenza tal-qalb għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda, jew jiggravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiehu Yuflyma.

Deni, tbengil, joħroġ id-demm jew tkun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-gisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm biex jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tiżviluppa tbengil ħafif jew joħroġlok id-demm faċilment, jew tkun pallidu ħafna, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jiehdu Yuflyma jew mediċini oħra li jimplukaw it-TNF.
 - Persuni li għandhom artrite reumatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom lymphoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun).
 - Jekk tiehu Yuflyma jista' jikber ir-riskju li taqdek lymphoma, lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip mhux komuni u sever ta' lymphoma, tfaċċa f'pazjenti li kienu qed jiehdu Yuflyma. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati b'azathioprine jew 6-mercaptopurine.
 - Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu azathioprine jew 6-mercaptopurine ma' Yuflyma.
 - F'pazjenti li jiehdu Yuflyma, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma.
 - Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija joħroġulek feriti ġodda fil-ġilda jekk jekk xi feriti li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ Mard Kroniku Li Jimblokka l-Pulmun (COPD, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), u li jirċievu trattament b'mediċina oħra li timblokka t-TNF. Jekk inti tbatu minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk it-trattament b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

Mard awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, it-trattament b'Yuflyma jista' jirriżulta f'sindrome li jixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehhu sintomi bħal raxx, deni, uġiġħ fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tilqim: jekk ikun possibbli t-tfal għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Yuflyma.

Mediċini oħra u Yuflyma

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. M'għandekx tiehu Yuflyma ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi li ġejjin minhabba riskju akbar ta' infezzjoni serja:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma jista' jittiehed flimkien ma':

- methotrexate
- ċerti tipi ta' sustanzi antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (pereżempju sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni)
- steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġ, li jinkludu mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Yuflyma.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Yuflyma għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju oġġla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet Yuflyma matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx Yuflyma.
- Yuflyma jista' jintuża matul it-treddigh.
- Jekk inti tirċievi Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu minnek ta' Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, qabel ma t-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

Sewqan u thaddim ta' magni

Yuflyma jista' jkollu effett zgħir fuq il-ħila biex issuq, tuża r-rota jew thaddem magni. Jista' jkun hemm sensazzjoni li l-kamra qed iddur bik u disturb i fil-vista wara li tingħata Yuflyma.

Yuflyma fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.4 mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Yuflyma

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-dożi rrakkomandati għal Yuflyma f'kull wieħed mill-użi approvati huma murija fit-tabella li ġejja. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Yuflyma jekk għandek bżonn doża differenti.

Artrite reumatika, artrite psorijatika, ankylosing spondylitis jew axial spondyloarthritis minghajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	F'każ ta' artrite reumatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Yuflyma. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhuwiex adegwat, Yuflyma jista' jingħata wahdu. Jekk inti tbatì minn artrite reumatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Yuflyma, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik Yuflyma 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Tfal, żagħżagħ u adulti minn sentejn 'l fuq li jiżnu minn 10kg sa 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli

Artrite relatata ma' entesite		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Tfal u żagħżagħ minn sitt snin 'l fuq li jiżnu minn 15 kg sa 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli

Psorijasi tal-plakka		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata) segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbdew ġimgħa wara l-ewwel doża.	Jekk għandek rispons inadegwat, it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.
Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita minn 40 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Mhux applikabbli
Tfal u żagħżagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Mhux applikabbli

Hidradenitis suppurativa		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess gurnata) ġimagħtejn wara. Wara ġimagħtejn oħra, kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.	Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.
Adoloxxenti minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdwu ġimgħa wara.	Jekk għandek rispons mhux adegwat għal Yuflyma 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Il-marda ta' Crohn		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata) segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħti doża inizjali ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda) ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.
Tfal jew adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg:	Doża inizjali ta' 40 mg fil-bidu, segwit minn 20 mg ġimgħatejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib jista' jagħti doża fil-bidu ta' 80 mg (bħala 2 injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda) segwita minn 40 mg ġimgħatejn wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Kolite ulċerattiva		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess gurnata) ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Kolite ulċerattiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu inqas minn 40 kg	L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg (injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Għandek tkompli tiehu d-doża tas-soltu tiegħek ta' Yuflyma, anki wara li taghlaq 18-il sena.
Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 40 kg jew aktar	L-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita bi 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Għandek tkompli tiehu d-doża tas-soltu tiegħek ta' Yuflyma, anki wara li taghlaq 18-il sena.

Uveite mhux infettiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata) segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbdew ġimgħa wara l-ewwel doża.	Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema immunitarja jistgħu jtkomplew waqt li tuża Yuflyma. Yuflyma jista' jingħata wkoll waħdu.
Tfal u adolexxenti minn età ta' sentejn li jiżnu anqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rrakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.
Tfal u adolexxenti minn età ta' sentejn li jiżnu mill-inqas 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rrakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.

Metodu u mnejn għandu jingħata

Yuflyma jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (b'injezzjoni *subcutaneous*).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif tinjetta Yuflyma huma pprovduti f'sezzjoni 7 'Istruzzjonijiet dwar l-użu'.

Jekk tuża Yuflyma aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Yuflyma aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek u għidli li kienet aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra tal-medicina, anke jekk tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Yuflyma

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Yuflyma, injetta d-doża ta' Yuflyma li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-hin li inti suppost teħodha f'għurnata normali, daqslikieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Yuflyma

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Yuflyma għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jergħu jigu jekk tieqaf tuża Yuflyma.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Hawn mill-effetti sekondarji huma minn hief għal moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu trattament. L-effetti sekondarji jistgħu jfeggu sa mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni b'Yuflyma.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tinnotta xi wiehed minn dawn li ġejjin

- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allergika
- nefha fil-wieċ, fl-idejn, fis-saqajn
- diffikultà biex tiehu n-nifs, biex tibra'
- qtuġh ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju fiżiku jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn

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

- sinjali ta' infezzjoni bhal deni, thossok imdardar, feriti, problemi fis-snien, hruq waqt għamil tal-awrina
- thossok dgħajef jew għajjen
- sogħla
- tnemnim
- tirżih
- tara doppju
- dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn
- nefha jew ferita miftuħa li ma tfiqlexx
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbi tad-demmi bhal deni persistenti, tbengil, hruġ ta' demm, tkun pallidu

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistghu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li ġew osservati b'Yuflyma.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demm u influwenza)
- infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite)
- infezzjonijiet fil-ġilda (li jinkludu ċ-cellulite u ħruq ta' Sant'Antnin)
- infezzjonijiet fil-widnejn
- infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jtilgħu meta wieħed ikollu riħ)
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva
- infezzjoni fis-sistema urinarja
- infezzjonijiet tal-fungu
- infezzjonijiet fil-ġogi
- tumuri beninni
- tumor tal-ġilda
- reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaġuni)
- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni)
- ansjetà
- diffikultà biex torqod
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnefnim, tingiż jew tirziħ
- emigranja
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li jinkludi wġiġh fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u wġiġh fir-riglejn)
- disturbi fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- infjammazzjoni fil-kappell tal-għajnejn u nefha fl-għajnejn
- vertigo (sensazzjoni ta' sturdament jew tħoss rasek iddur)
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'ritmu mgħaġġel
- pressjoni għolja tad-demm
- fwawar
- ematoma (jিংema' d-demm li qiegħed barra mill-vini)
- sogħla
- azzma
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demm gastrointestinali
- dispepsja (indigestjoni, nefha, ħruq ta' stonku)
- marda ta' rifluss tal-aċtu
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott)
- ħakk
- raxx li jqabbdek il-ħakk
- tbenġil
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekzema)
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- zieda fil-ħruġ tal-għaraq
- telf tax-xagħar

- bidu jew aggravar ta' psorijasi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- problemi tal-kliewi
- uġiġh fis-sider
- edima (nefha)
- deni
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil
- fejqaq li jiehu iżjed fit-tul min-normal

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułosi u infezzjonijiet oħra li jfegġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa)
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn
- infezzjonijiet tal-batterji
- divertikulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira)
- kanċer
- kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika
- melanoma
- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala sarcoidosis)
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji)
- tregħid
- newropatija (disturb tan-nervituri)
- puplesija
- telf ta' smiġh, żanzin
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtuġh ta' nifs jew nefha fl-għekiesi
- attakk tal-qalb
- borża fil-hajt ta' arterja prinċipali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji
- mard tal-pulmun li jikkaguna qtuġh ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni)
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun)
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali)
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża wġiġh qawwi fiż-żaq u fid-dahar
- diffikultà biex tibla'
- edema fil-wiċċ (nefha tal-wiċċ)
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- xaħam żejjed fil-fwied
- ħruġ ta' għaraq billejl
- marki fuq il-ġilda
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra)
- ma torqodx raqda shiħa
- impotenza
- infjammazzjonijiet

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun)
- reazzjoni allergika severa b'xokk
- sklerosi multipla

- disturbi fin-nervituri (bhal infjammazzjoni tan-nerv tal-ghajn u s-sindromu ta' Guillain-Barré li jista' jikkawża debbolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnevmim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem)
- il-qalb tieqaf tħabbat
- fibrozi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba fl-intestini)
- epatite
- riattivazzjoni ta' epatite B
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda)
- sindromu ta' Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġiġħ ta' ras u raxx)
- edima fil-wiċċ (nefha fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi
- erythema multiforme (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda)
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus
- anġjoedima (nefha lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- limfoma hepatosplenic T-cell (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali)
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni bil-virus tal-herpes uman 8. Is-sarkoma ta' Kaposi tidher bl-aktar mod komuni bħala feriti vjola fuq il-ġilda.
- insuffiċjenza fil-fwied
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dġhufija fil-muskoli)
- Żieda fil-piż (għall-bieċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira)

Xi effetti sekondarjili osservati b'Yuflyma m'għandhomx sintomi u jistgħu jiġu skoperti biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm
- żieda fil-lipidi fid-demm
- żieda fl-enżimi tal-fwied

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm
- ammont baxx ta' plejtlits
- żieda fl-aċtu uriku fid-demm
- ammont anormali ta' sodium fid-demm
- ammont baxx ta' calcium fid-demm
- ammont baxx ta' phosphate fid-demm
- ammont għoli ta' zokkor fid-demm
- ammont għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demm
- antikorpi pprodotti mill-ġisem għal kontrib stess fid-demm
- ammont baxx ta' potassium fid-demm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- kejl tal-bilirubina elevat (test tad-demm tal-fwied)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi, ċelluli ħomor tad-demmi u ta' plejtlits

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Yuflyma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/il-kartuna wara JIS.

Aħzen fi frigġ (2 °C – 8 °C). Tagħmilhiex fil-friza.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest **bi protezzjoni tal-labra** fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (eż. meta tkun qed tivvjagġa), siringa waħda mimlija għal-lest b'Yuflyma **bi protezzjoni tal-labra** tista' tkun maħżuna f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu massimu ta' 31 ġurnata – kun ċert li tipproteġiha mid-dawl. Meta tohroġha mill-frigġ u taħżinha f'temperatura ambjentali, is-siringa **trid tintuża fi żmien 31 ġurnata jew inkella tintrema**, anke jekk terġa' titpoġġa fil-frigġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta s-siringa tkun inharġet l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek tarmiha.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Yuflyma

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif tidher is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest **bi protezzjoni tal-labra u l-kontenut tal-pakkett**

Yuflyma 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest **bi protezzjoni tal-labra** hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.4 ml.

Is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest hi siringa tal-ħġieġ li fiha soluzzjoni ta' adalimumab. Il-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest ikollu 2 kuxxinetti bl-alkoħol (1 żejda). Għall-pakketti ta' 2, 4 u 6 siringi mimlija għal-lest, kull siringa mimlija għal-lest ikollha kuxxinett wieħed bl-alkoħol.

Is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest hi siringa tal-ġieġ bi protezzjoni tal-labra li fiha soluzzjoni ta' adalimumab. Il-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra jkollu 2 kuxxinetti bl-alkoħol (1 żejda). Għall-pakketti ta' 2, 4 u 6 siringi mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra, kull siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra jkollha kuxxinett wieħed bl-alkoħol.

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

Yuflyma tista' tkun disponibbli bħala siringa mimlija għal-lest u/jew pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

Manifattur

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
L-Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Il-Ġermanja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franza

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

- L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegaw kif tinjetta lilek innifsek b'injezzjoni għal taħt il-ġilda ta' Yuflyma bl-użu tas-siringa mimlija għal-lest. L-ewwel aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u mbagħad segwihom pass pass.
- Inti ser tkun mgħallem mit-tabib, mill-infermier jew mill-ispizjar tiegħek dwar it-teknika ta' kif tinjetta lilek innifsek.
- **Tippruvax** tinjetta lilek innifsek qabel ma tkun żgur li fhimt kif tipprepara u tagħti l-injezzjoni.
- Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek innisfek jew tingħata minn persuna oħra, pereżempju, membru tal-familja jew ħabib/a.
- Uża kull siringa mimlija għal-lest għal injezzjoni waħda.

Yuflyma Siringa Mimlija ghal-Lest

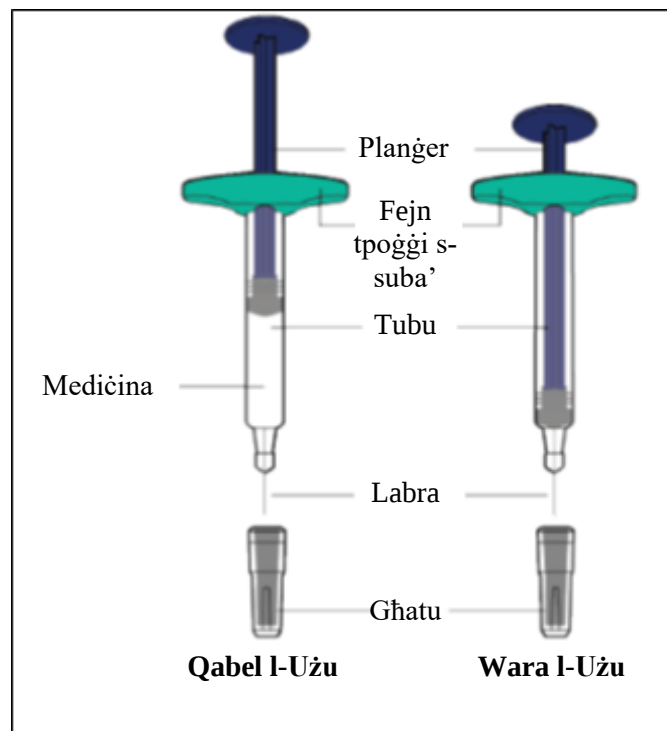


Figura A

Tużax is-siringa mimlija ghal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebes.

Tneħħix l-għatu tal-labra hlief eżatt qabel ma tagħti l-injezzjoni. Żomm Yuflyma fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni

- Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew bank tal-kċina, f'post imdawwal tajjeb.
- Nehħi siringa waħda mimlija għal-lest mill-kartuna maħżuna fil-frigġ tiegħek.
 - Żomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest xhin tneħħiha mill-kartuna. Tmissx il-plaġer.

c. Kun ċert li għandek il-provvisti li ġejjin:

- Siringa mimlija għal-lest
- Kuxxinett bl-alkohol

Mhux inkluzi fil-kartuna:

- Tajjar jew garża
- Stikka
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta

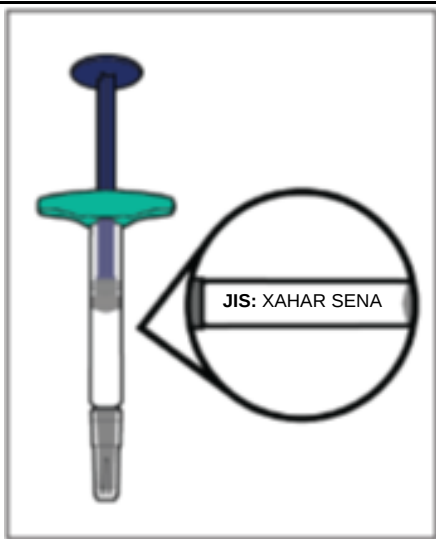


Figura B

2. Ispezzjona s-siringa mimlija għal-lest

- Kun ċert li għandek il-mediċina (Yuflyma) u d-dożaġġ it-tajbin.
- Ħares lejn is-siringa mimlija għal-lest u kun ċert li m'għandhiex qasma jew ħsara.
- Icċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebs.

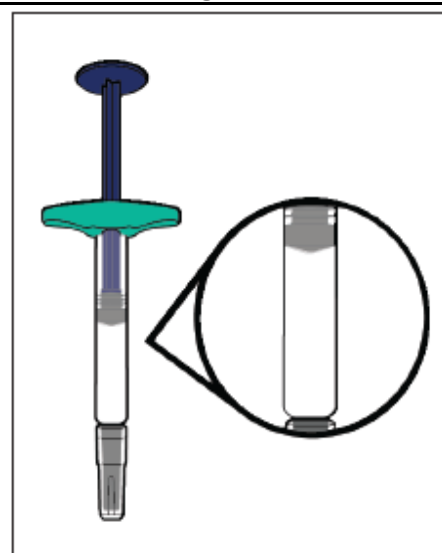


Figura C

3. Ispezzjona l-mediċina

- Ħares lejn il-mediċina u kkonferma li l-likwidu huwa ċar, bla kulur għal kannella ċar hafna, u mingħajr frak.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu bidel il-kulur (isfar jew kannella skur), huwa mċajpar jew fih xi frak.
 - Jista' jkun li tara xi bżieġaq tal-arja fil-likwidu. Dan huwa normali.

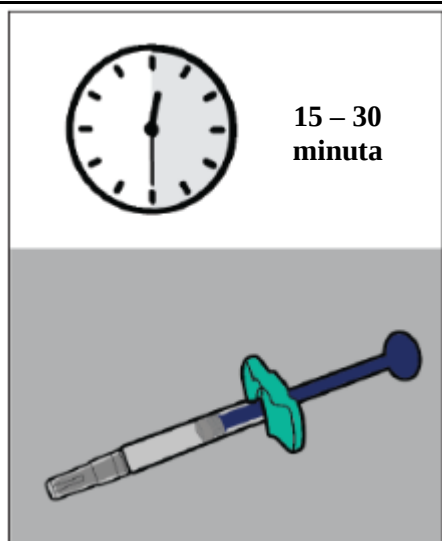


Figura D

4. Stenna 15 sa 30 minuta

- Halli s-siringa mimlija għal-lest f'temperatura ambjentali għal 15 sa 30 minuta biex tħalliha tishon.
- **Issahhanx** is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sorsi tas-shana bħal ilma jahraq jew microwave.

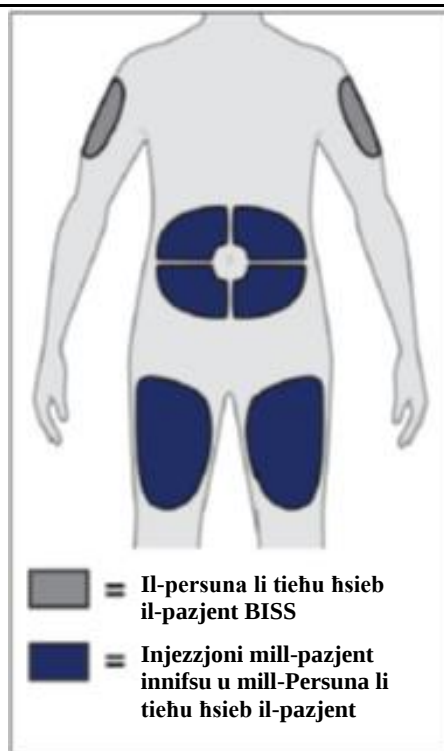


Figura E

5. Aghżel post xieraq għall-injezzjoni

- a. Inti tista' tinjetta go:
- il-parti ta' quddiem tal-koxox tiegħek.
 - iż-żaqq, hlief għall-5 cm (2 in) ta' madwar iż-żokra.
 - iż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb il-pazjent BISS).
- **Tinjettax** fil-ġilda li hija 5 cm (2 in) miż-żokra, jew li hija hamra, iebsa, sensitiva, b'feriti, imbenġla, jew b'ċikatriċi.
 - Jekk għandek psorijasi, **tinjettax** direttament fi rqajja' tal-ġilda mgħollija, hoxnin, homor jew bil-qxur jew leżjonijiet fuq il-ġilda tiegħek.
 - **Tinjettax** minn ġol-hwejjegħ.
- b. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba li tagħti injezzjoni. Kull post ġdid tal-injezzjoni għandu jkun mill-inqas 3 cm (1.2 in) 'il bogħod mill-post tal-injezzjoni li użajt qabel.

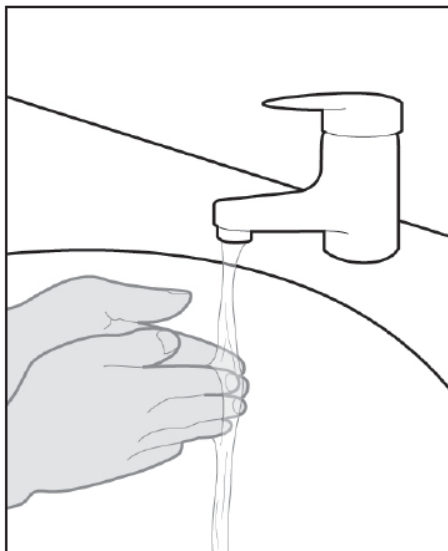


Figura F

6. Ahsel idejk

- a. Ahsel idejk bis-sapun u bl-ilma u nixxifhom sew.

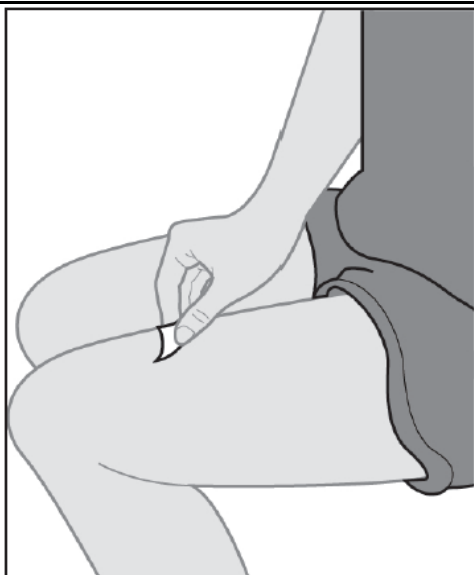


Figura G

7. Naddaf il-post tal-injezzjoni

- a. Naddaf il-post tal-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkohol b'moviment ċirkolari.
 - b. Ħalli l-gilda tinxfef qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Tonfohx** fuq il-post tal-injezzjoni u **tergax** tmissu qabel ma tagħti l-injezzjoni.

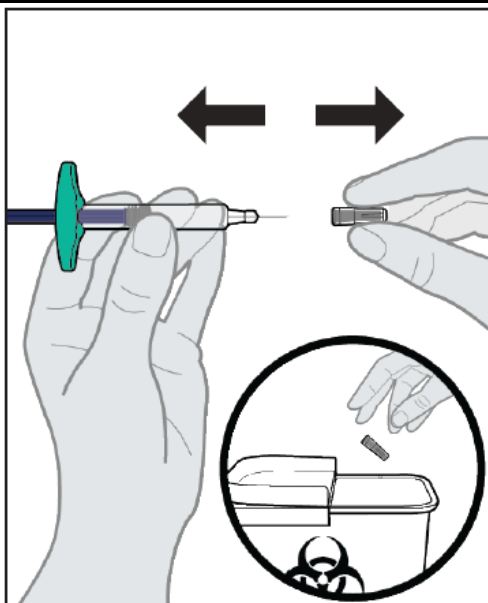


Figura H

8. Nehhi l-ghatu

- a. Nehhi l-ghatu billi żżomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda. Igbed l-ghatu 'l barra bil-galbu bl-id l-oħra.
- **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni
 - **Tmissx** il-labra. Dan jista' jikkaguna korrimment bil-labra.
 - **Tergax** tghatti s-siringa mimlija għal-lest bl-ghatu. Armi l-ghatu immedjament fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta.
 - Huwa normali li tara qatra tal-likwidu fuq il-ponta tallabra.

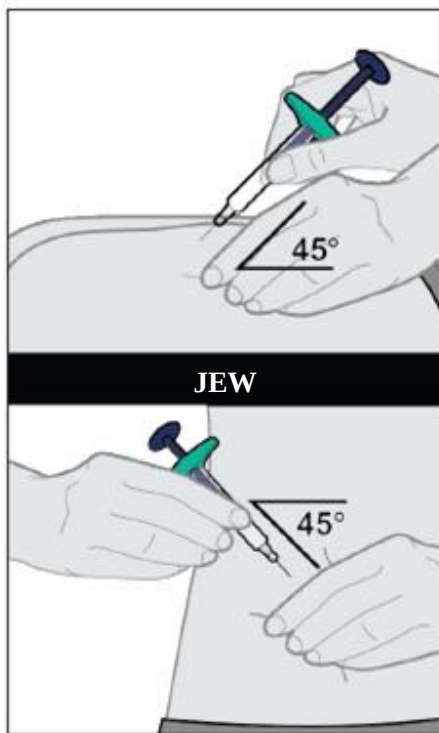


Figura I

9. Dahhal is-siringa mimlija għal-lest fil-post tal-injezzjoni

- a. Oqros bil-galbu tinja tal-ġilda fil-post tal-injezzjoni b'id waħda.
- b. Waqt li żżomm is-siringa mimlija għal-lest mit-tubu tagħha, dahhal il-labra kompletament fit-tinja tal-ġilda f'angolu ta' 45 grad b'moviment mghagġel u qisu "vleġġa".

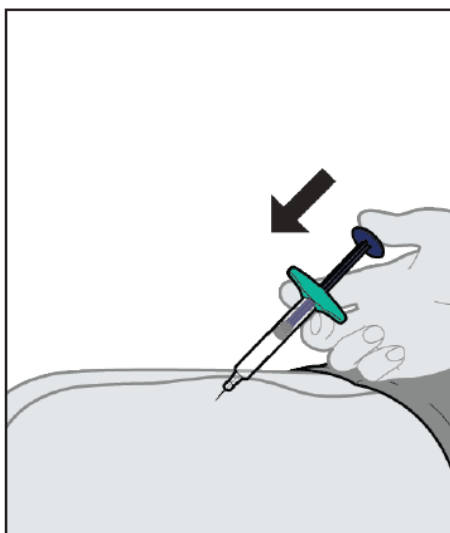


Figura J

10. Agħti l-injezzjoni

- a. Wara li tkun dahlet il-labra, itlaq il-ġilda maqrusa.
 - b. Imbotta l-plaġer bil-mod s'isfel nett sakemm il-likwidu kollu jiġi injettat u s-siringa tiżvojta.
- **Tibdilx** il-pożizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.

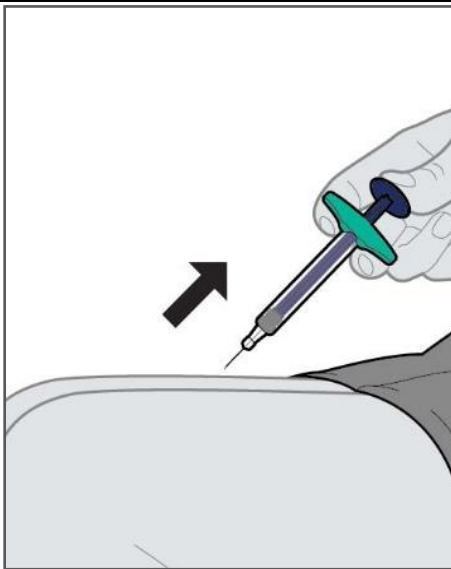


Figura K

11. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni u hu hsieb il-post tal-injezzjoni

- a. Wara li s-siringa mimlija għal-lest tkun żvojtat, nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-ġilda tiegħek fl-istess angolu li dahhaltha.
 - b. Ittratta l-post tal-injezzjoni billi tagħfas bil-galbu, mhux toġhrok, tajjara jew garża fuq il-post tal-injezzjoni u tagħmel stikka, jekk meħtieġ. Jista' johroġ ffit demm.
- **Terġax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.
 - **Tmissx** u **terġax tghatti** l-labra bl-ġhatu.
 - **Toghrokx** il-post tal-injezzjoni.



Figura L

12. Armi s-siringa mimlija għal-lest

- **Terġax** tghatti s-siringa mimlija għal-lest bl-ġhatu.
- a. Armi s-siringa mimlija għal-lest użata f'kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.
 - b. Il-kuxxinett bl-alkoħol u l-imballaġġ jistgħu jintremew fl-iskart domestiku tiegħek.
- Dejjem żomm is-siringa mimlija għal-lest u l-kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.

Siringa ta' Yuflyma Mimlija ghal-Lest bi protezzjoni tal-labra

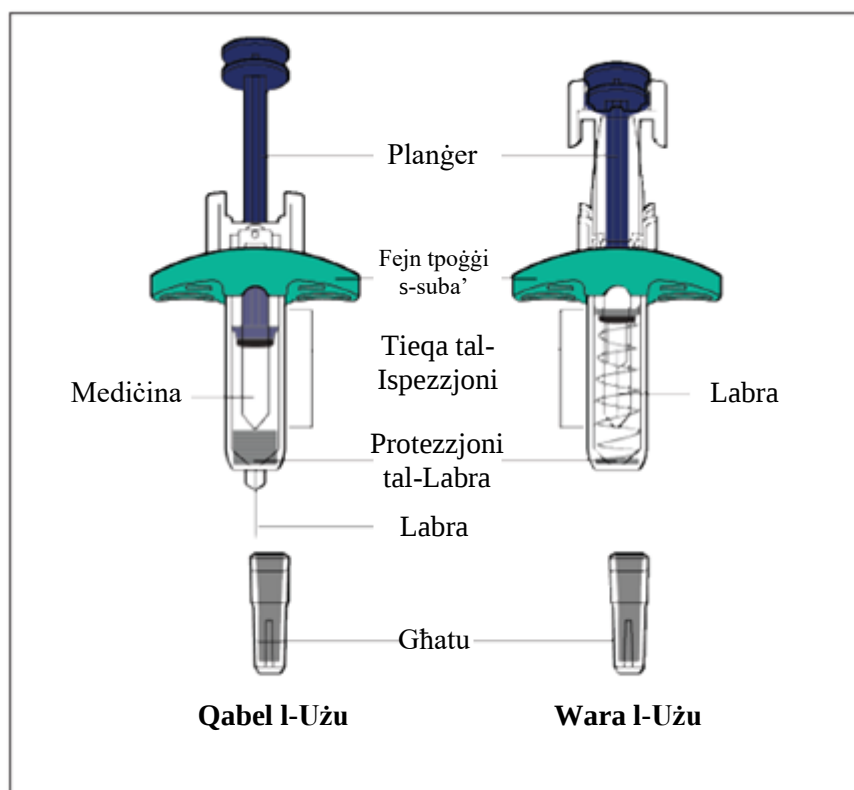


Figura A

Tużax is-siringa mimlija ghal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebes.

Tneħħix l-għatu tal-labra hlief eżatt qabel ma tagħti l-injezzjoni. Żomm Yuflyma fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni

- Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew bank tal-kċina, f'post imdawwal tajjeb.
- Nehħi siringa waħda mimlija ghal-lest mill-kartuna mahżuna fil-frigġ tiegħek.
 - Żomm it-tubu tas-siringa mimlija ghal-lest xhin tneħħiha mill-kartuna. Tmissx il-planger.
- Kun ċert li għandek il-provvisti li ġejjin:

- Siringa mimlija ghal-lest
- Kuxxinett bl-alkohol

Mhux inkluzi fil-kartuna:

- Tajjar jew garża
- Stikka
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta

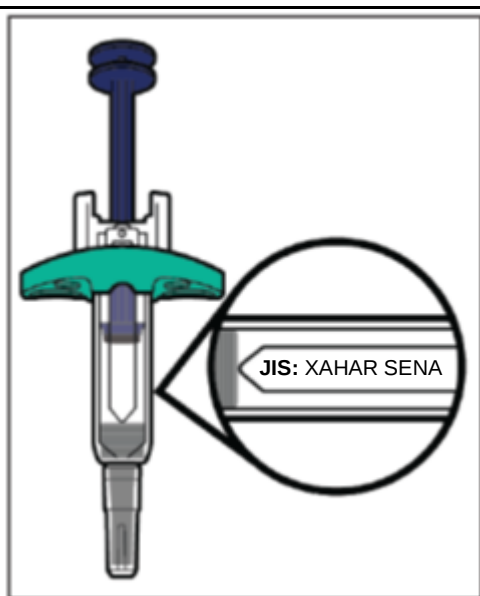


Figura B

2. Ispezzjona s-siringa mimlija għal-lest

- a. Kun ċert li għandek il-mediċina (Yuflyma) u d-dożaġġ it-tajbin.
- b. Hares lejn is-siringa mimlija għal-lest u kun ċert li m'għandhiex qasma jew ħsara.
- c. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebes.

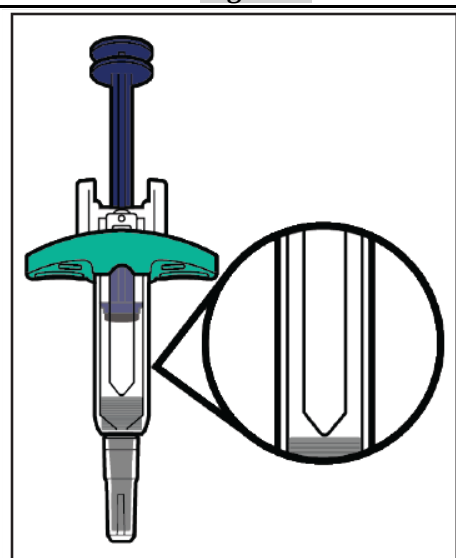


Figura C

3. Ispezzjona l-mediċina

- a. Hares lejn il-mediċina u kkonferma li l-likwidu huwa ċar, bla kulur għal kannella ċar ħafna, u mingħajr frak.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu bidel il-kulur (isfar jew kannella skur), huwa mċajpar jew fih xi frak.
 - Jista' jkun li tara xi bżieġaq tal-arja fil-likwidu. Dan huwa normali.

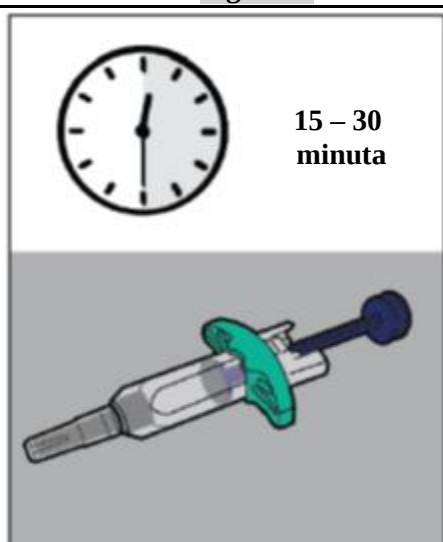


Figura D

4. Stenna 15 sa 30 minuta

- a. Halli s-siringa mimlija għal-lest f'temperatura ambjentali għal 15 sa 30 minuta biex thalliha tishon.
- **Issaħħanx** is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sorsi tas-shana bħal ilma jahraq jew microwave.

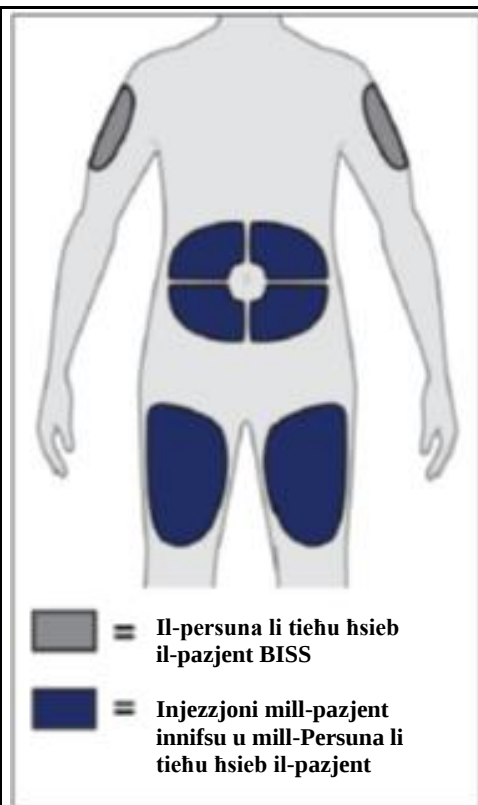


Figura E

5. Aghzel post xieraq għall-injezzjoni

- a. Inti tista' tinjetta go:
- il-parti ta' quddiem tal-koxox tiegħek.
 - iz-zaqq, hlief għall-5 cm (2 in) ta' madwar iz-żokra.
 - iz-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb il-pazjent BISS).
- Tinjettax** fil-ġilda li hija 5 cm (2 in) miż-żokra, jew li hija ħamra, iebsa, sensittiva, b'feriti, imbenġla, jew b'ċikatriċi.
 - Jekk għandek psorijasi, **tinjettax** direttament fi rqajja' tal-ġilda mgħollija, hoxnin, ħomor jew bil-qxur jew leżjonijiet fuq il-ġilda tiegħek.
 - Tinjettax** minn ġol-ħwejjeg.
- b. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba li tagħti injezzjoni. Kull post ġdid tal-injezzjoni għandu jkun mill-inqas 3 cm (1.2 in) 'il bogħod mill-post tal-injezzjoni li użajt qabel.

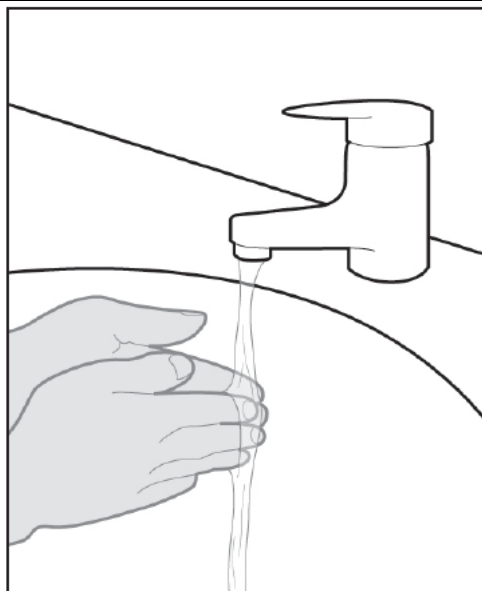


Figura F

6. Ahsel idejk

- a. Ahsel idejk bis-sapun u bl-ilma u nixxifhom sew.

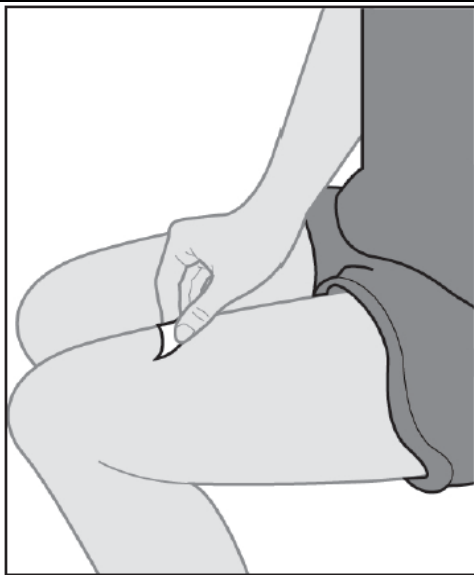


Figura G

7. Naddaf il-post tal-injezzjoni

- a. Naddaf il-post tal-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkohol b'moviment ċirkolari.
 - b. Halli l-gilda tinxfef qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Tonfohx** fuq il-post tal-injezzjoni u **tergax tmissu** qabel ma tagħti l-injezzjoni.

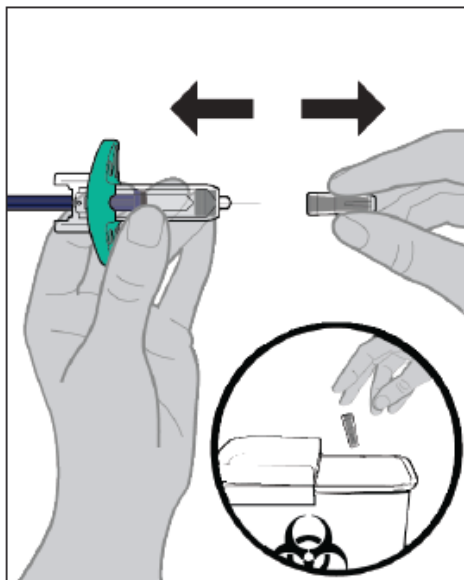


Figura H

8. Nehhi l-ghatu

- a. Nehhi l-ghatu billi żżomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda. Igbed l-ghatu 'l barra bil-galbu bl-id l-oħra.
- **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni
 - **Tmissx** il-labra. Dan jista' jikkaguna korrimment bil-labra.
 - **Tergax** tghatti s-siringa mimlija għal-lest bl-ghatu. Armi l-ghatu immedjatament fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta.
 - Huwa normali li tara qatra tal-likwidu fuq il-ponta tallabra.

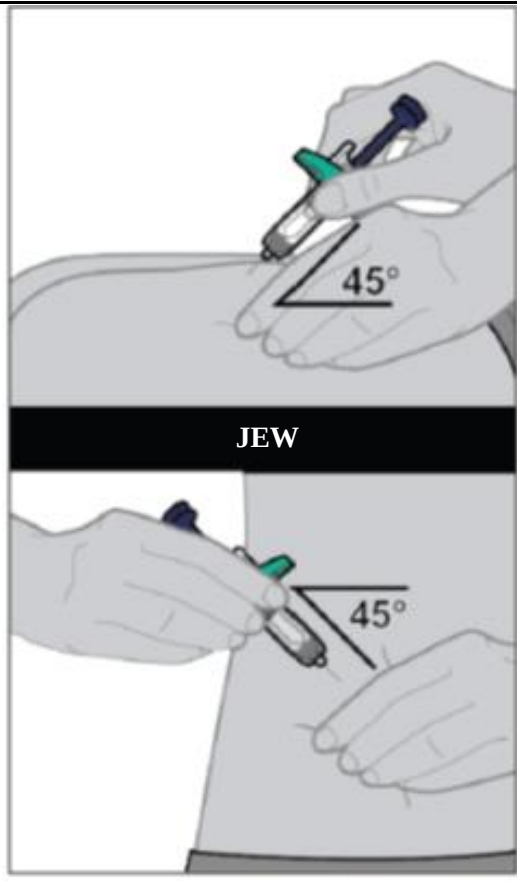


Figura I

9. Dahhal is-siringa mimlija għal-lest fil-post tal-injezzjoni

- Oqros bil-galbu tinja tal-ġilda fil-post tal-injezzjoni b'id waħda.
- Waqt li żżomm is-siringa mimlija għal-lest mit-tubu tagħha, dahhal il-labra kompletament fit-tinja tal-ġilda f'angolu ta' 45 grad b'moviment mgħaġġel u qisu "vleġġa".

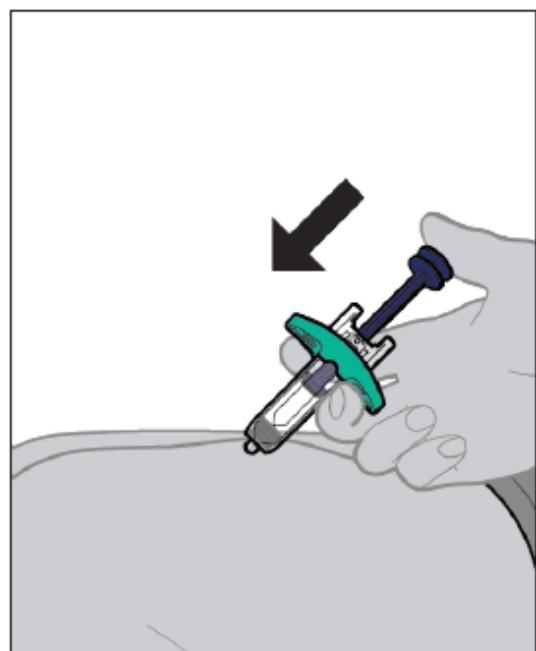


Figura J

10. Agħti l-injezzjoni

- Wara li tkun dahlet il-labra, itlaq il-ġilda maqrusa.
 - Imbotta l-plaġer bil-mod s'isfel nett sakemm il-likwidu kollu jiġi injettat u s-siringa tiżvojta.
- Tibdix** il-pożizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.

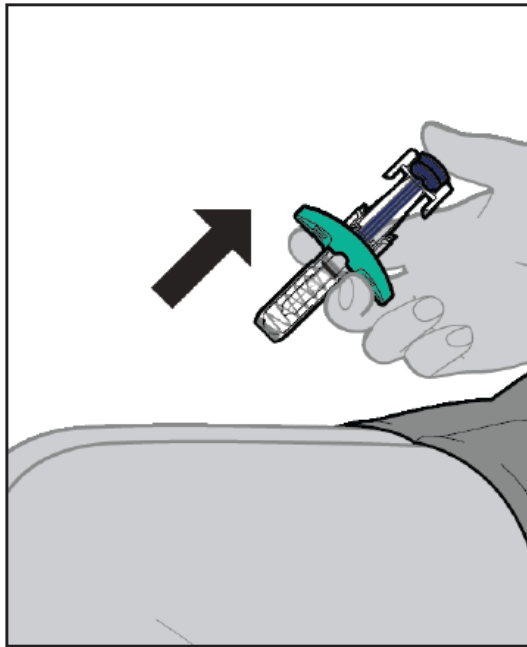


Figura K

11. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni u hu hsieb il-post tal-injezzjoni

- a. Wara li s-siringa mimlija għal-lest tkun żvojtat, għolli subgħek bil-mod mill-planger sakemm il-labra titgħatta kompletament mill-protezzjoni tal-labra.
- b. Itratta l-post tal-injezzjoni billi tagħfas bil-galbu, mhux toghrok, tajjara jew garża fuq il-post tal-injezzjoni u tagħmel stikka, jekk mehtieg. Jista' johroġ ftit demm.

- **Tergax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.
- **Toghroxx** il-post tal-injezzjoni.



Figura L

12. Armi s-siringa mimlija għal-lest

- a. Armi s-siringa mimlija għal-lest użata f'kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.
 - b. Il-kuxxinett bl-alkohol u l-imballaġġ jistgħu jintremew fl-iskart domestiku tiegħek.
- Dejjem żomm is-siringa mimlija għal-lest u l-kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlahqux mit-tfal.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll **Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti għandek tkun taf biha qabel ma tibda tuża Yuflyma u waqt it-trattament b'Yuflyma. Żomm din il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** fuqek matul it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Yuflyma.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Yuflyma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma
3. Kif għandek tuża Yuflyma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Yuflyma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhum Yuflyma u għalxiex jintuża

Yuflyma fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (difiza) tal-ġisem tiegħek.

Yuflyma huwa intenzjonat għat-trattament tal-mard infjammatorju li ġej:

- Artrite reumatika
- Artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari
- Artrite relatata ma' entesite
- Ankylosing spondylitis
- Axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis
- Artrite psorijatika
- Psorijasi tal-plakka
- Hidradenitis suppurativa
- Il-marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva
- Uveite mhux infettiva

L-ingredjent attiv f'Yuflyma, adalimumab, huwa antikorp monoklonali uman. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jorbtu ma' mira speċifika fil-ġisem.

Il-mira ta' adalimumab hija proteina msejja fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF α), li hija involuta fis-sistema immuni (difiza) u hija preżenti f'livelli oġġla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jingħaqad ma' TNF α , Yuflyma jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite reumatika

Artrite reumatika hija marda infjammatorja tal-ġogi.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite reumatika moderata sa severa fl-adulti. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Yuflyma jista' jintuża wkoll biex jittratta artrite reumatika severa, attiva u progressiva mingħajr trattament preċedenti b'methotrexate.

Yuflyma jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda infjammatorja u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod aktar liberu.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk Yuflyma għandux jintuża flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

Artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari

Artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari hija marda infjammatorja tal-ġogi.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari f'pazjenti minn età ta' sentejn. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk Yuflyma għandux jintuża flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

Artrite relatata ma' entesite

Artrite relatata ma' entesite hija marda infjammatorja tal-ġogi u l-postijiet fejn it-tendoni jissiehbu mal-ghadam.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite relatata ma' entesite f'pazjenti minn età ta' 6 snin. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis huma marda infjammatorja tal-ispina.

Yuflyma jintuża biex jittratta ankylosing spondylitis u axial spondyloarthritis mingħajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis severi fl-adulti. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Artrite psorijatika

Artrite psorjatika hija marda infjammatorja tal-ġogi li normalment hi assoċjata mal-psorijasi.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite psorijatika fl-adulti. Yuflyma jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod aktar liberu. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Psorijasi tal-plakka

Psorijasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jiffarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mgħottija bi qxur kulur il-fidda. Psorijasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li tikkawża li jiffarfu, jidhru u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li dan jista' jikkawża wġiġ.

Yuflyma jintuża biex jittratta

- psorijasi tal-plakka kronika moderata sa severa fl-adulti u
- psorijasi tal-plakka kronika severa fit-tfal u l-adolesxenti minn 4 sa 17-il sena li għalihom terapija topika u fototerapija jew ma tistax taffettwa jew ma tistax taffettwa.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejja akne inversa) hija marda infjammatorja fil-ġilda kronika u spiss bl-uġiġ. Sintomi jistgħu jinkludu noduli ratba (boċċi) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistaw inixxu materja. Jaffettwaw bl-aktar mod komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, taħt l-idejn, fuq in-naħa ta' għewwa tal-koxox, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u l-warrani. Ċikatriċi jistgħu jsejnhu wkoll fiż-żoni affettwati.

Yuflyma jintuża biex jittratta

- hidradenitis suppurativa moderata sa severa fl-adulti u
- hidradenitis suppurativa moderata sa severa fl-adolesxenti minn 12 sa 17-il sena.

Yuflyma jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi kkawżati mill-marda, u l-uġiġ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Jista' jkun li l-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk ma tistax taffettwa jew ma tistax taffettwa biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Yuflyma.

Il-marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja tal-parti tal-ġisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Yuflyma jintuża biex jittratta

- marda ta' Crohn moderata sa severa fl-adulti u
- marda ta' Crohn moderata sa severa fit-tfal u l-adolesxenti li għandhom bejn 6 sa 17-il sena.

Jista' jkun li l-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk ma tistax taffettwa jew ma tistax taffettwa biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Yuflyma.

Kolite ulċerattiva

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

Yuflyma huwa intenzjonat għall-kura ta'

- kolite ulċerattiva moderata sa severa fl-adulti u
- kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fit-tfal u l-adolesxenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena.

Jekk ma tistax taffettwa jew ma tistax taffettwa biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Yuflyma.

Uveite mhux infettiva

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-għajnejn. Yuflyma jintuża biex jittratta

- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa wara l-għajnejn
- tfal mill-età ta' sentejn b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-għajnejn.

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis ta' viżjoni u/jew il-preżenza ta' floaters fl-għajnejn (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Yuflyma jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma

Tużax Yuflyma:

- Jekk int allergiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek tuberkulosi attiva jew infezzjoni severa oħra (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, pereżempju, deni, feriti, thossok għajjen, problemi fis-snien.
- Jekk tbat minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Yuflyma.

Reazzjonijiet allergiċi

- Jekk inti jkollok reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Yuflyma, u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'kazijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluz infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-gisem (pereżempju, ulċera f'saqajk) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Yuflyma. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi t-trattament b'Yuflyma, jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk ikollok problemi fil-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu:
 - tuberkulosi
 - infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji
 - infezzjoni severa fid-demm (sepsis)

F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi fis-snien. It-tabib jista' jgħidlek biex tieqaf tuża Yuflyma għal ftit żmien.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk tgħix jew tivvjaġġa f'reġjuni fejn infezzjonijiet fungali (pereżempju, histoplasmosis, coccidioidomycosis jew blastomycosis) huma komuni hafna.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek infezzjonijiet li għadhom ġejjin lura jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.

- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbdur infezzjonijiet aktar faċilment waqt li qed tiehu Yuflyma. Int u t-tabib tiegħek għandkom toqogħdu attenti b'mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi ttrattat b'Yuflyma. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ta' infezzjonijiet, bħal deni, feriti, thossok għajjen jew problemi fis-snien.

Tuberkulosi

- Huwa importanti ħafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek tuberkulosi, jew jekk ġejt f'kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulosi. Jekk għandek tuberkulosi attiva, tużax Yuflyma.
 - Peress illi ġew irrappurtati każi ta' tuberkulosi f'pazjenti ttrattati b'Yuflyma, qabel tibda Yuflyma, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet xierqa għall-iċċekkjar (eżempju X-ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mnizzla fuq il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** tiegħek.
 - It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul it-terapija anke jekk inti rċevejt trattament għall-prevenzjoni tat-tuberkulosi.
 - Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (pereżempju, sogħla li ma tridx titlaq, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' enerġija, deni ħafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjament.

Epatite B

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

Operazzjoni jew intervent fis-snien

- Jekk inti se jkollok xi operazzjoni jew se tagħmel xi intervent fis-snien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tiehu Yuflyma. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Yuflyma għal ftit żmien.

Mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri

- Jekk inti tbat minn jew tiżviluppa mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri (marda li taffettwa l-kisja protettiva madwar in-nervituri, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Yuflyma. Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk tesperjenza sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn jew tneħħim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem tiegħek.

Tilqim

- Ċertu tilqim jista' jikkawża infezzjonijiet u m'għandux jingħata waqt li jkunu qegħdin jingħataw Yuflyma.
 - Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi tilqim.
 - Huwa rakkomandat li t-tfal, jekk possibbli, jingħataw it-tilqim skedat kollu għall-età tagħhom qabel ma jibdew it-trattament b'Yuflyma.
 - Jekk irċevejt Yuflyma waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar għal infezzjoni ta' dan it-tip sa hames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża ta' Yuflyma waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu minnek ta' Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek tkun tista' tiehu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb ħafifa u qed tiġi ttrattat b'Yuflyma, l-istat tal-insuffiċjenza tal-qalb għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk inti tiżviluppa sintomi ġodda, jew jiggravawlek is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiehu Yuflyma.

Deni, tbengil, joħroġ id-demmi jew tkun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-gisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demmi biex jiġġieled l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demmi. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tiżviluppa tbengil ħafif jew joħroġlok id-demmi faċilment, jew tkun pallidu ħafna, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jiehdu Yuflyma jew mediċini oħra li jimblukkaw it-TNF.
 - Persuni li għandhom artrite reumatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom lymphoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demmi u l-mudullun).
 - Jekk tiehu Yuflyma jista' jikber ir-riskju li taqbad lymphoma, lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip mhux komuni u sever ta' limfoma, tfaċċa f'pazjenti li kienu qed jiehdu Yuflyma. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati b'azathioprine jew 6-mercaptopurine.
 - Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu azathioprine jew 6-mercaptopurine ma' Yuflyma.
 - F'pazjenti li jiehdu Yuflyma, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma.
 - Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija joħroġulek feriti ġodda fil-ġilda jekk jekk xi feriti li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ Mard Kroniku Li Jimblokka l-Pulmun (COPD, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), u li jirċievu trattament b'mediċina oħra li timblokka t-TNF. Jekk inti tba ti minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk it-trattament b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

Mard awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, it-trattament b'Yuflyma jista' jirriżulta f'sindrome li jixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehhu sintomi bħal raxx, deni, uġiġħ fil-gogi jew gheja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tilqim: jekk ikun possibbli t-tfal għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Yuflyma.

Mediċini oħra u Yuflyma

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. M'għandekx tiehu Yuflyma ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi li ġejjin minhabba riskju akbar ta' infezzjoni serja:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma jista' jittiehed flimkien ma':

- methotrexate
- ċerti tipi ta' sustanzi antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (pereżempju sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni)
- steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġ, li jinkludu mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Yuflyma.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Yuflyma għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju oġġla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet Yuflyma matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx Yuflyma.
- Yuflyma jista' jintuża matul it-treddigh.
- Jekk inti tirċievi Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu minnek ta' Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, qabel ma t-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Yuflyma fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.4 mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Yuflyma

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-dożi rrakkomandati għal Yuflyma f'kull wieħed mill-użi approvati huma murija fit-tabella li ġejja. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Yuflyma jekk għandek bżonn doża differenti.

Artrite reumatika, artrite psorijatika, ankylosing spondylitis jew axial spondyloarthritis minghajr evidenza radjografika ta' ankylosing spondylitis		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	F'każ ta' artrite reumatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Yuflyma. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhuwiex adegwat, Yuflyma jista' jingħata wahdu. Jekk inti tbatì minn artrite reumatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Yuflyma, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik Yuflyma 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Tfal, żagħżagħ u adulti minn sentejn 'l fuq li jiżnu minn 10kg sa 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli

Artrite relatata ma' entesite		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Tfal u żagħżagħ minn sitt snin 'l fuq li jiżnu minn 15 kg sa 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli

Psorijasi tal-plakka		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata) segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbdew ġimgħa wara l-ewwel doża.	Jekk għandek rispons inadegwat, it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.
Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita minn 40 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Mhux applikabbli
Tfal u żagħżagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita b'20mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id- doża normali ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Mhux applikabbli

Hidradenitis suppurativa		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess gurnata) ġimagħtejn wara. Wara ġimagħtejn oħra, kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.	Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.
Adoloxxenti minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'gurnata waħda), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdwu ġimgħa wara.	Jekk għandek rispons mhux adegwat għal Yuflyma 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Il-marda ta' Crohn		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f' ġurnata) segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħti doża inizjali ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f' ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f' ġurnata waħda) ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.
Tfal jew adolexxenti minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg:	Doża inizjali ta' 40 mg fil-bidu, segwit minn 20 mg ġimgħatejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib jista' jagħti doża fil-bidu ta' 80 mg (bħala 2 injezzjonijiet ta' 40 mg f' ġurnata waħda) segwita minn 40 mg ġimgħatejn wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Kolite ulċerattiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f' ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Kolite ulċerattiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu inqas minn 40 kg	L-ewwel doża ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda), segwita b'40 mg (injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Għandek tkompli tiehu d-doża tas-soltu tiegħek ta' Yuflyma, anki wara li taghlaq 18-il sena.
Tfal u adolexxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 40 kg jew aktar	L-ewwel doża ta' 160 mg (erba' injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata waħda jew żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita bi 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Għandek tkompli tiehu d-doża tas-soltu tiegħek ta' Yuflyma, anki wara li taghlaq 18-il sena.

Uveite mhux infettiva		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 40 mg f'ġurnata) segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbdew ġimgħa wara l-ewwel doża.	Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema immunitarja jistgħu jtkomplew waqt li tuża Yuflyma. Yuflyma jista' jingħata wkoll waħdu.
Tfal u adolexxenti minn età ta' sentejn li jiżnu anqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rrakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.
Tfal u adolexxenti minn età ta' sentejn li jiżnu mill-inqas 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.

Metodu u mnejn għandu jingħata

Yuflyma jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (b'injezzjoni *subcutaneous*).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif tinjetta Yuflyma huma pprovduti f'sezzjoni 7 'Istruzzjonijiet dwar l-użu'.

Jekk tuża Yuflyma aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Yuflyma aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek u għidli li kienet aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra tal-medicina, anke jekk tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Yuflyma

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Yuflyma, injetta d-doża ta' Yuflyma li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-hin li inti suppost tehodha f'għurnata normali, daqslikieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Yuflyma

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Yuflyma għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jergħu jigu jekk tieqaf tuża Yuflyma.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Hawn mill-effetti sekondarji huma minn hief għal moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu trattament. L-effetti sekondarji jistgħu jfeggu sa mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni b'Yuflyma.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tinnotta xi wiehed minn dawn li ġejjin

- raxx sever, urtikarja jew sinjali oħra ta' reazzjoni allergika
- nefha fil-wieċ, fl-idejn, fis-saqajn
- diffikultà biex tiehu n-nifs, biex tibra'
- qtuġh ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju fiżiku jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn

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

- sinjali ta' infezzjoni bhal deni, thossok imdardar, feriti, problemi fis-snien, hruq waqt għamil tal-awrina
- thossok dgħajef jew għajjen
- sogħla
- tnemnim
- tirżih
- tara doppju
- dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn
- nefha jew ferita miftuha li ma tfiqlexx
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbi tad-demmi bhal deni persistenti, tbengil, hruġ ta' demm, tkun pallidu

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistghu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li ġew osservati b'Yuflyma.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demem u influwenza)
- infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite)
- infezzjonijiet fil-ġilda (li jinkludu ċ-cellulite u ħruq ta' Sant'Antnin)
- infezzjonijiet fil-widnejn
- infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jtilgħu meta wieħed ikollu riħ)
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva
- infezzjoni fis-sistema urinarja
- infezzjonijiet tal-fungu
- infezzjonijiet fil-ġogi
- tumuri beninni
- tumor tal-ġilda
- reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaġuni)
- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni)
- ansjetà
- diffikultà biex torqod
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tneknim, tingiż jew tirziħ
- emigranja
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li jinkludi wġiġh fuq in-naħa ta' isfel tad-dahar u wġiġh fir-riglejn)
- disturbi fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- infjammazzjoni fil-kappell tal-għajnejn u nefha fl-għajnejn
- vertigo (sensazzjoni ta' sturdament jew tħoss rasek iddur)
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'ritmu mgħaġġel
- pressjoni għolja tad-demem
- fwawar
- ematoma (jingema' d-demem li qiegħed barra mill-vini)
- sogħla
- azzma
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demem gastrointestinali
- dispepsja (indigestjoni, nefha, ħruq ta' stonku)
- marda ta' rifluss tal-aċtu
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott)
- ħakk
- raxx li jqabbdek il-ħakk
- tbenġil
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekzema)
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- zieda fil-ħruġ tal-għaraq
- telf tax-xagħar

- bidu jew aggravar ta' psorijasi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- problemi tal-kliewi
- uġiġh fis-sider
- edima (nefha)
- deni
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil
- fejqan li jiehu iżjed fit-tul min-normal

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułosi u infezzjonijiet oħra li jfegġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa)
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn
- infezzjonijiet tal-batterji
- divertikulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira)
- kanċer
- kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika
- melanoma
- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala sarcoidosis)
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji)
- tregħid
- newropatija (disturb tan-nervituri)
- puplesija
- telf ta' smiġh, żanzin
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtuġh ta' nifs jew nefha fl-għekiesi
- attakk tal-qalb
- borża fil-hajt ta' arterja prinċipali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji
- mard tal-pulmun li jikkaguna qtuġh ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni)
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun)
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali)
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża wġiġh qawwi fiż-żaq u fid-dahar
- diffikultà biex tibla'
- edema fil-wiċċ (nefha tal-wiċċ)
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- xaħam żejjed fil-fwied
- ħruġ ta' għaraq billejl
- marki fuq il-ġilda
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra)
- ma torqodx raqda shiħa
- impotenza
- infjammazzjonijiet

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

- lewkemija (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun)
- reazzjoni allergika severa b'xokk
- sklerosi multipla

- disturbi fin-nervituri (bhal infjammazzjoni tan-nerv tal-ghajn u s-sindromu ta' Guillain-Barré li jista' jikkawża debbolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnevmim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem)
- il-qalb tieqaf tħabbat
- fibrozi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba fl-intestini)
- epatite
- riattivazzjoni ta' epatite B
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda)
- sindromu ta' Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġiġħ ta' ras u raxx)
- edima fil-wiċċ (nefha fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi
- erythema multiforme (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda)
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus
- anġjoedima (nefha lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- limfoma hepatosplenic T-cell (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali)
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni bil-virus tal-herpes uman 8. Is-sarkoma ta' Kaposi tidher bl-aktar mod komuni bħala feriti vjola fuq il-ġilda.
- insuffiċjenza fil-fwied
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħufija fil-muskoli)
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira)

Xi effetti sekondarjili osservati b'Yuflyma m'għandhomx sintomi u jistgħu jiġu skoperti biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm
- żieda fil-lipidi fid-demm
- żieda fl-enżimi tal-fwied

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm
- ammont baxx ta' plejtlits
- żieda fl-aċtu uriku fid-demm
- ammont anormali ta' sodium fid-demm
- ammont baxx ta' calcium fid-demm
- ammont baxx ta' phosphate fid-demm
- ammont għoli ta' zokkor fid-demm
- ammont għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demm
- antikorpi pprodotti mill-ġisem għal kontrib stess fid-demm
- ammont baxx ta' potassium fid-demm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- kejl tal-bilirubina elevat (test tad-demm tal-fwied)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi, ċelluli ħomor tad-demmi u ta' plejtlits

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Yuflyma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/il-kartuna wara JIS.

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

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (eż. meta tkun qed tivvjagġa), pinna waħda mimlija għal-lest b'Yuflyma tista' tkun maħżuna f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu massimu ta' 31 ġurnata – kun ċert li tipproteġiha mid-dawl. Meta toħroġha mill-friġġ u taħzinha f'temperatura ambjentali, il-pinna **trid tintuża fi żmien 31 ġurnata jew inkella tintrema**, anke jekk terġa' titpoġġa fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta l-pinna tkun inhargħet l-ewwel darba mill-friġġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek tarmiha.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Yuflyma

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif tidher il-pinna ta' Yuflyma mimlija għal-lest u l-kontenut tal-pakkett

Yuflyma 40 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 40 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.4 ml.

Il-pinna ta' Yuflyma mimlija għal-lest hija sistema ta' injezzjoni li tintuża darba bbażata fuq labra li tintrema wara l-użu b'funzjonijiet awtomatiċi. Hemm tieqa fuq kull naħa tal-pinna li permezz tagħha tista' tara s-soluzzjoni ta' Yuflyma ġewwa l-pinna.

Il-pinna ta' Yuflyma mimlija għal-lest hija disponibbli f'pakketti li fihom 1, 2, 4 u 6 pinen mimlija għal-lest. Il-pakkett ta' pinna waħda mimlija għal-lest ikollu 2 kuxxinetti bl-alkohol (1 żejda). Għall-

pakketti ta' 2, 4 u 6 pinen mimlija għal-lest, kull pinna mimlija għal-lest ikollha kuxxinett wieħed bl-alkohol.

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

Yuflyma tista' tkun disponibbli bħala siringa mimlija għal-lest u/jew pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

Manifattur

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
L-Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Il-Ġermanja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franza

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
[Contact dk@celltrionhc.com](mailto:dk@celltrionhc.com)

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
[Contact no@celltrionhc.com](mailto:no@celltrionhc.com)

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

- L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegaw kif tinjetta lilek innifsek b'injezzjoni għal taħt il-ġilda ta' Yuflyma bl-użu tal-pinna mimlija għal-lest. L-ewwel aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u mbagħad segwihom pass pass.
- Inti ser tkun mgħallem mit-tabib, mill-infermier jew mill-ispizjar tiegħek dwar it-teknika ta' kif tinjetta lilek innifsek.
- **Tippruvax** tinjetta lilek innifsek qabel ma tkun żgur li fhimt kif tipprepara u tagħti l-injezzjoni.
- Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek innisfek jew tingħata minn persuna oħra, pereżempju, membru tal-familja jew ħabib/a.
- Uża kull pinna mimlija għal-lest għal injezzjoni waħda biss.

Yuflyma Pinna Mimlija ghal-Lest

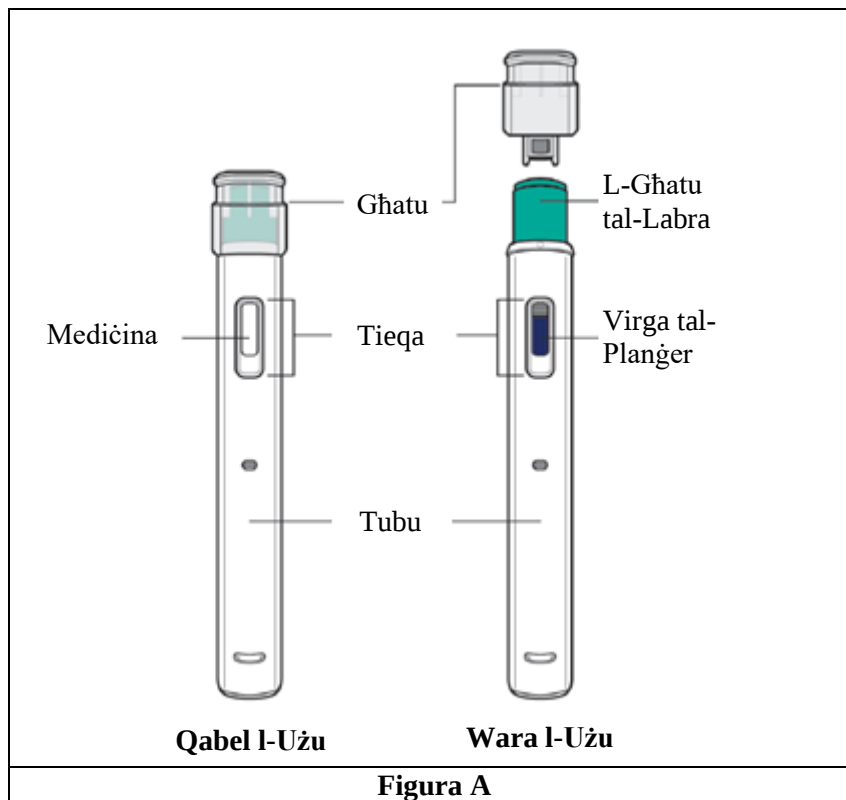


Figura A

Tużax il-pinna mimlija ghal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebs.

Tnehhix l-għatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni. Żomm Yuflyma fejn ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni

- Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew bank tal-kċina, f'post imdawwal tajjeb.
- Nehhi pinna wahda mimlija għal-lest mill-kartuna mahżuna fil-frigġ tiegħek.
- Kun ċert li għandek il-provvisti li ġejjin:
 - Pinna Mimlija għal-Lest
 - Kuxxinett wiehed bl-alkohol

Mhux inkluzi fil-kartuna:

- Tajjar jew garża
- Stikka
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta

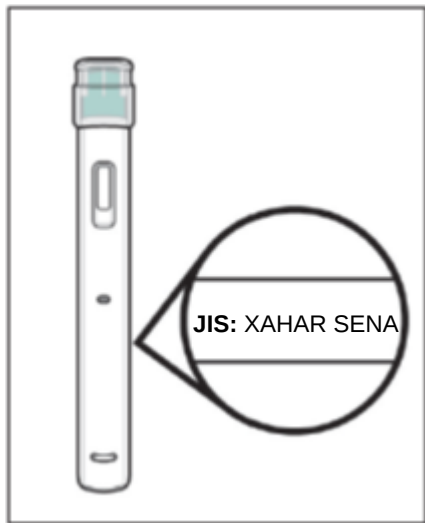


Figura B

2. Ispezzjona l-Pinna Mimlija għal-Lest

- a. Kun ċert li għandek il-mediċina (Yuflyma) u d-dożaġġ it-tajbin.
- b. Hares lejn il-pinna mimlija għal-lest u kun ċert li m'għandhiex qasma jew ħsara.
- c. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest.

Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebs.

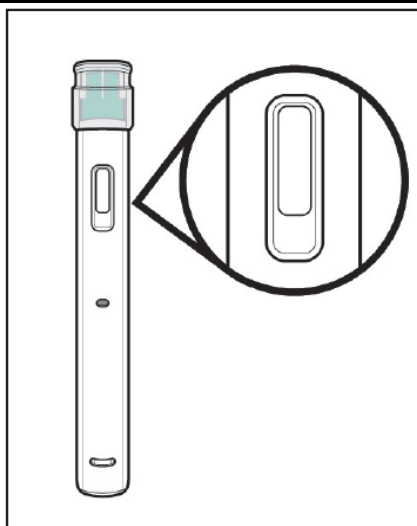


Figura C

3. Ispezzjona l-Mediċina

- a. Hares mit-tieqa u kun ċert li l-likwidu huwa ċar, bla kulur għal kannella ċar ħafna, u mingħajr frak.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu:

- bidel il-kulur (isfar jew kannella skur), huwa mċajpar jew fih xi frak.
- Jista' jkun li tara xi bżieġaq tal-arja fil-likwidu. Dan huwa normali.

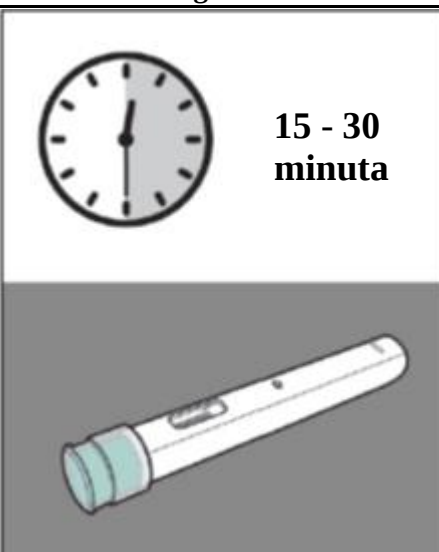


Figura D

4. Stenna 15 sa 30 minuta

- a. Halli l-pinna mimlija għal-lest f' temperatura ambjentali għal 15 sa 30 minuta biex thalliha tishon.
- **Issahhanx** il-pinna mimlija għal-lest billi tuża sorsi tas-shana bħal ilma jaħraq jew microwave.

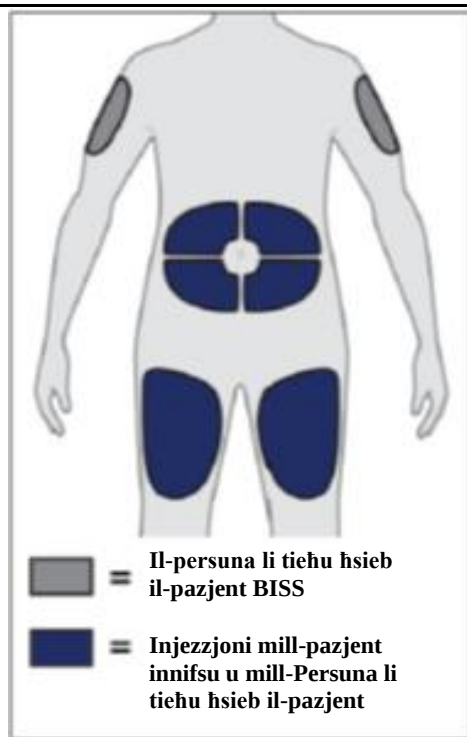


Figura E

5. Aghżel post xieraq għall-injezzjoni

- a. Inti tista' tinjetta go:
- il-parti ta' quddiem tal-koxox tiegħek.
 - iż-żaqq, hlief għall-5 cm (2 in) ta' madwar iż-żokra.
 - iż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb il-pazjent BISS).
- **Tinjettax** fil-ġilda li hija 5 cm (2 in) miż-żokra, jew li hija hamra, iebsa, sensitiva, b'feriti, imbengla, jew b'ċikatriċi.
 - Jekk għandek psorijasi, tinjettax direttament fi rqajja' tal-ġilda mgħollija, hoxnin, homor jew bil-qxur jew leżjonijiet fuq il-ġilda tiegħek.
 - **Tinjettax** minn ġol-hwejjeġ.
- b. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba li tagħti injezzjoni. Kull post ġdid tal-injezzjoni għandu jkun mill-inqas 3 cm (1.2 in) 'il bogħod mill-post tal-injezzjoni li użajt qabel.



Figura F

6. Ahsel idejk

- a. Ahsel idejk bis-sapun u bl-ilma u nixxifhom sew.

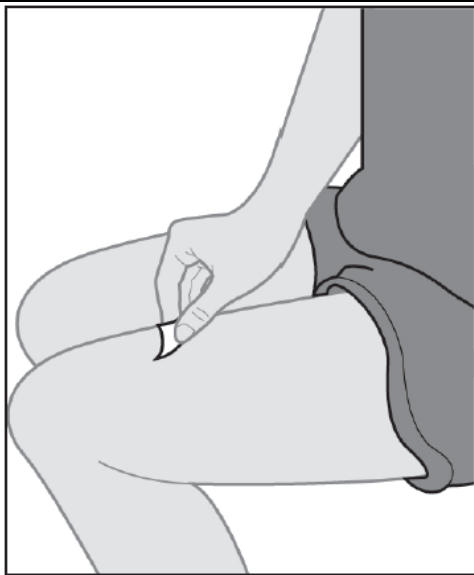


Figura G

7. Naddaf il-post tal-injezzjoni

- a. Naddaf il-post tal-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkohol b'moviment ċirkolari
 - b. Halli l-gilda tinxef qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Tonfohx** fuq il-post tal-injezzjoni u **terġax tmissu** qabel ma tagħti l-injezzjoni.

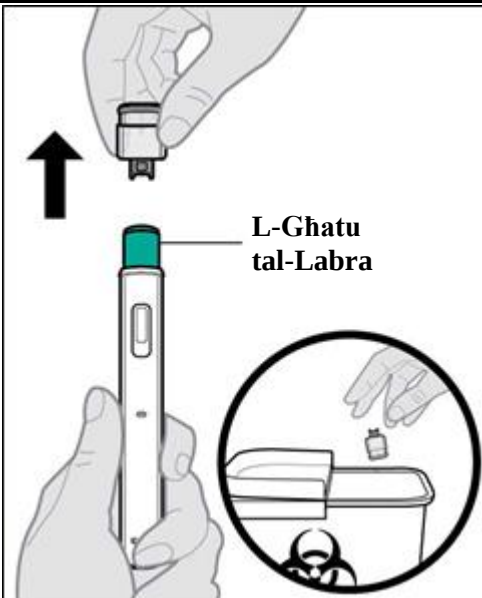


Figura H

8. Nehhi l-ghatu

- a. Żomm il-pinna mimlija għal-lest mit-tubu tal-injezzjoni bl-ghatu 'l fuq billi tuża id waħda. Igbed l-ghatu 'l barra bil-galbu bl-id l-oħra.
- **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni.
 - **Tmissx** il-labra jew l-ghatu tal-labra. Dan jista' jikkaguna korrimment bil-labra.
 - **Terġax** tghatti l-pinna mimlija għal-lest bl-ghatu. Armi l-ghatu immedjatament fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta.
 - Huwa normali li tara qatra tal-likwidu fuq il-ponta tallabra.

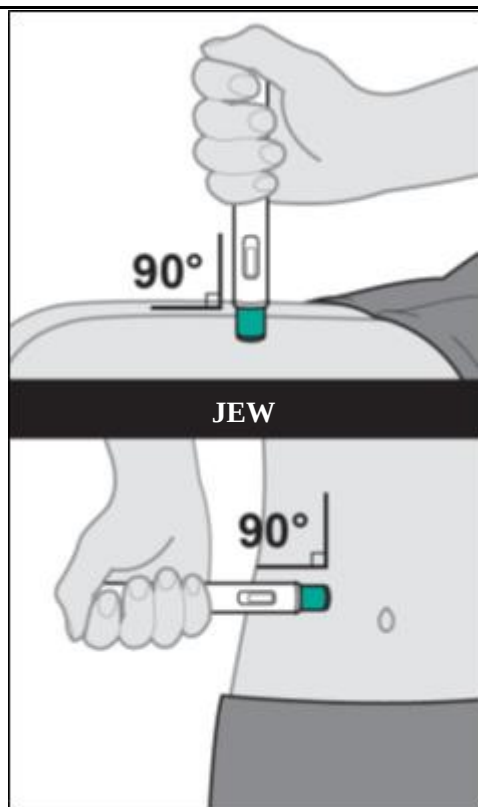


Figura I

9. Poġġi l-pinna mimlija għal-lest fuq il-post tal-injezzjoni.

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod li tkun tista' tara t-tieqa.
- Mingħajr ma toqros jew tigbed il-ġilda, poġġi l-pinna mimlija għal-lest fuq il-post tal-injezzjoni f'angolu ta' 90 grad.



Figura J

10. Agħti l-injezzjoni

- Aghfas il-pinna mimlija għal-lest **bis-sahha** fuq il-ġilda. Xhin tibda l-injezzjoni inti se tisma' l-ewwel "klikk" qawwija u l-virga tal-planger il-blu se tibda timla t-tieqa.
 - Kompli żomm il-pinna mimlija għal-lest bis-sahha fuq il-ġilda u stenna t-tieni "klikk" qawwija.
 - Wara li tisma' t-tieni "klikk" qawwija, kompli żomm il-pinna mimlija għal-lest bis-sahha fuq il-ġilda u għodd bilmod sa 5 biex tkun ċert li injettajt id-doża shiha.
- Tibdix** il-pożizzjoni tal-pinna mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.

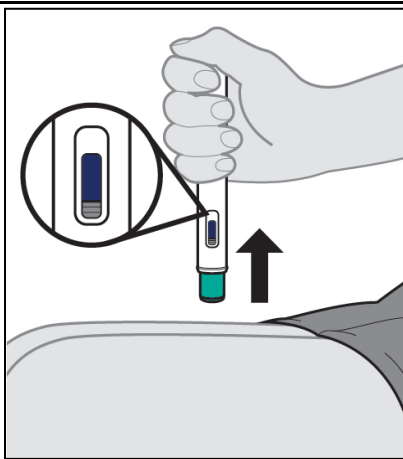


Figura K

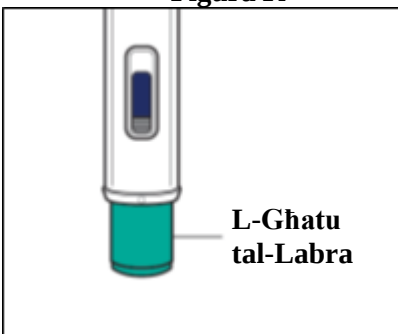


Figura L

11. Nehhi l-pinna mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni u hu hsieb il-post tal-injezzjoni

- a. Hares lejn il-pinna mimlija għal-lest u kun ċert li l-virga tal-planger il-blu bil-parti ta' fuq griża qed timla t-tieqa kompletament.
- b. Nehhi l-pinna mimlija għal-lest minn fuq il-ġilda tiegħek.
 - Wara li tneħhi l-pinna mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni, il-labra se titgħatta awtomatikament. **Tergax** tghatti l-pinna bl-ghatu.
 - Jekk it-tieqa ma tkunx saret kompletament blu jew jekk il-medicina tkun għadha qed tinjetta, dan ifisser li ma rcevejtx id-doża shiha. Ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħha tiegħek immedjatament.
- c. Ittratta l-post tal-injezzjoni billi tagħfas bil-galbu, mhux toghrok, tajjara jew garża fuq il-post tal-injezzjoni u tagħmel stikka, jekk meħtieġ. Jista' johroġ ftit demm.
 - **Tergax** tuża l-pinna mimlija għal-lest.
 - **Toghroxx** il-post tal-injezzjoni.

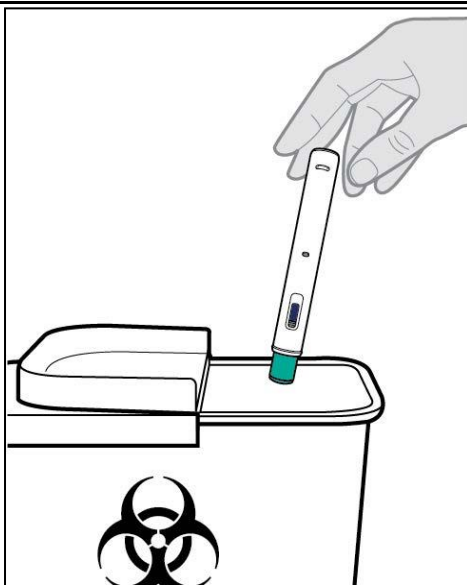


Figura M

12. Armi l-Pinna Mimlija għal-Lest

- a. Armi l-pinna mimlija għal-lest użata f'kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.
- b. Il-kuxxinett bl-alkohol u l-imballaġġ jistgħu jintremew fl-iskart domestiku tiegħek.
- Dejjem zomm il-pinna mimlija għal-lest u l-kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll **Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti għandek tkun taf biha qabel ma tibda tuża Yuflyma u waqt it-trattament b'Yuflyma. Żomm din il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** fuqek matul it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Yuflyma.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Yuflyma u għalxiex jintuża

Yuflyma fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li taġixxi fuq is-sistema immuni (difiza) tal-ġisem tiegħek.

Yuflyma huwa intenzjonat għat-trattament tal-mard infjammatorju li ġej:

- Artrite reumatika
- Psorijasi tal-plakka
- Hidradenitis suppurativa
- Il-marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva
- Uveite mhux infettiva

L-ingredjenti attivi f'Yuflyma, adalimumab, huwa antikorp monoklonali uman. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jorbtu ma' mira speċifika fil-ġisem.

Il-mira ta' adalimumab hija proteina msejha fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF α), li hija involuta fis-sistema immuni (difiza) u hija preżenti f'livelli oġġla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jingħaqad ma' TNF α , Yuflyma jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite reumatika

Artrite reumatika hija marda infjammatorja tal-ġogi.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite reumatika moderata sa severa fl-adulti. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Yuflyma jista' jintuża wkoll biex jittratta artrite reumatika severa, attiva u progressiva mingħajr trattament preċedenti b'methotrexate.

Yuflyma jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda infjammatorja u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod aktar liberu.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk Yuflyma għandux jintuża flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

Psorijasi tal-plakka

Psorijasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mgħottija bi qxur kulur il-fidda. Psorijasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li tikkawża li jitfarrku, jihxienu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li dan jista' jikkawża wġiġ.

Yuflyma jintuża biex jittratta psorijasi tal-plakka kronika moderata sa severa fl-adulti.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejha akne inversa) hija marda infjammatorja fil-ġilda kronika u spiss bl-uġiġ. Sintomi jistgħu jinkludu noduli ratba (boċċi) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistaw inixxu materja. Jaffettwaw bl-aktar mod komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, taħt l-idejn, fuq in-naħa ta' ġewwa tal-koxox, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u l-warrani. Ċikatriċi jistgħu jseħħu wkoll fiż-żoni affettwati.

Yuflyma jintuża biex jittratta

- hidradenitis suppurativa moderata sa severa fl-adulti u
- hidradenitis suppurativa moderata sa severa fl-adolexxenti minn 12 sa 17-il sena.

Yuflyma jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi kkawżati mill-marda, u l-uġiġ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Il-marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja tal-parti tal-ġisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Yuflyma jintuża biex jittratta

- marda ta' Crohn moderata sa severa fl-adulti u
- marda ta' Crohn moderata sa severa fit-tfal u l-adolexxenti li għandhom bejn 6 sa 17-il sena.

Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Kolite ulċerattiva

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

Yuflyma huwa intenzjonat għall-kura ta'

- kolite ulċerattiva moderata sa severa fl-adulti u
- kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fi tfal u adolessenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena.

Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Uveite mhux infettiva

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-ġajjn. Yuflyma jintuża biex jittratta

- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa wara l-ġajjn
- tfal mill-età ta' sentejn b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-ġajjn.

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis ta' vizjoni u/jew il-preżenza ta' floaters fl-ġajnejn (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viziv). Yuflyma jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma

Tużax Yuflyma:

- Jekk int allergiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek tuberkulosi attiva jew infezzjoni severa oħra (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, pereżempju, deni, feriti, thossok għajjen, problemi fis-sniien.
- Jekk tbat i minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Yuflyma.

Reazzjonijiet allergiċi

- Jekk inti jkollok reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Yuflyma, u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (pereżempju, ulċera f'saqajk) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Yuflyma. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tircievi t-trattament b'Yuflyma, jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk ikollok problemi fil-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu:
 - tuberkulosi
 - infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji
 - infezzjoni severa fid-demem (sepsis)

F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi fis-snien. It-tabib jista' jgħidlek biex tieqaf tuża Yuflyma għal ftit żmien.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk tgħix jew tivvjaġġa f'reġjuni fejn infezzjonijiet fungali (pereżempju, histoplasmosis, coccidioidomycosis jew blastomycosis) huma komuni hafna.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek infezzjonijiet li għadhom ġejjin lura jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbduek infezzjonijiet aktar faċilment waqt li qed tiehu Yuflyma. Int u t-tabib tiegħek għandkom toqogħdu attenti b'mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi ttrattat b'Yuflyma. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ta' infezzjonijiet, bħal deni, feriti, thossok għajjen jew problemi fis-snien.

Tuberkulosi

- Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek tuberkulosi, jew jekk ġejt f'kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulosi. Jekk għandek tuberkulosi attiva, tużax Yuflyma.
 - Peress illi ġew irrappurtati każi ta' tuberkulosi f'pazjenti ttrattati b'Yuflyma, qabel tibda Yuflyma, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet xierqa għall-iċċekkjar (eżempju X-ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-tweqqif ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mnizzla fuq il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** tiegħek.
 - It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul it-terapija anke jekk inti rċevejt trattament għall-prevenzjoni tat-tuberkulosi.
 - Jekk jiffaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (pereżempju, sogħla li ma tridx titlaq, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' enerġija, deni hafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Epatite B

- Jekk inti iġġorr il-virus tal-epatite B (HBV), jekk għandek HBV attiv jew jekk taħseb li għandek riskju li jaqbduek l-HBV, għarraf lit-tabib tiegħek.
 - It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. F'pazjenti li jgħorru l-HBV, Yuflyma jista' jikkaguna riattivazzjoni ta' dan il-virus.
 - F'xi każi rari, speċjalment jekk tkun qiegħed tiehu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni tal-HBV tista' tpoġġilek haġtek fil-periklu.

Operazzjoni jew intervent fis-snien

- Jekk inti se jkollok xi operazzjoni jew se tagħmel xi intervent fis-snien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tiehu Yuflyma. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Yuflyma għal ftit żmien.

Mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri

- Jekk inti tbat minn jew tiżviluppa mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri (marda li taffettwa l-kisja protettiva madwar in-nervituri, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Yuflyma. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tesperjenza sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn jew tneqqu minn jew tingiz fi kwalunkwe parti tal-ġisem tiegħek.

Tilqim

- Ċertu tilqim jista' jikkawża infezzjonijiet u m'għandux jingħata waqt li jkunu qegħdin jingħataw Yuflyma.
 - Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi tilqim.
 - Huwa rakkomandat li t-tfal, jekk possibbli, jingħataw it-tilqim skedat kollu għall-età tagħhom qabel ma jibdew it-trattament b'Yuflyma.
 - Jekk irċevejt Yuflyma waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar għal infezzjoni ta' dan it-tip sa hames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża ta' Yuflyma waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu minnek ta' Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek tkun tista' tiehu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb ħafifa u qed tigi ttrattat b'Yuflyma, l-istat tal-insuffiċjenza tal-qalb 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 neffa fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiehu Yuflyma.

Deni, tbengil, johrog id-demm jew tkun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm biex jiġġielel l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tiżviluppa tbengil ħafif jew johroglok id-demm faċilment, jew tkun pallidu ħafna, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jiehdu Yuflyma jew mediċini oħra li jimblukkaw it-TNF.
 - Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom lymphoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun).
 - Jekk tiehu Yuflyma jista' jikber ir-riskju li taqdek lymphoma, lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip mhux komuni u sever ta' lymphoma, tfaċċa f'pazjenti li kienu qed jiehdu Yuflyma. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati b'azathioprine jew 6-mercaptopurine.
 - Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu azathioprine jew 6-mercaptopurine ma' Yuflyma.
 - F'pazjenti li jiehdu Yuflyma, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma.
 - Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija johorgulek feriti godda fil-ġilda jekk jekk xi feriti li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ Mard Kroniku Li Jimblokka l-Pulmun (COPD, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), u li jirċievu trattament b'mediċina oħra li timblokka t-TNF. Jekk inti tbatu minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk it-trattament b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

Mard awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, it-trattament b'Yuflyma jista' jirriżulta f' sindrome li jixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehhu sintomi bħal raxx, deni, uġiġ fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tilqim: jekk ikun possibbli t-tfal għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Yuflyma.

Mediċini oħra u Yuflyma

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. M'għandekx tiehu Yuflyma ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi li ġejjin minhabba riskju akbar ta' infezzjoni serja:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma jista' jittiehed flimkien ma':

- methotrexate
- ċerti tipi ta' sustanzi antirewmatiki li jimmodifikaw il-marda (pereżempju sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni)
- steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġ, li jinkludu mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddiġ

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Yuflyma.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Yuflyma għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju oġġla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet Yuflyma matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx Yuflyma.
- Yuflyma jista' jintuża matul it-treddiġ.
- Jekk inti tirċievi Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu minnek ta' Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, qabel ma t-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawżjonijiet".

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Yuflyma fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.8 mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tuża Yuflyma

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-dożi rrakkomandati għal Yuflyma f'kull wieħed mill-użi approvati huma muriġja fit-tabella li ġejja. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Yuflyma jekk ghandek bżonn doża differenti.

Artrite rewmatika		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiegħu?	Noti
Adulti	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	F'każ ta' artrite rewmatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Yuflyma. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhux adegwat, Yuflyma jista' jingħata waħdu. Jekk inti tbatu minn artrite rewmatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Yuflyma, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik Yuflyma 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Psorijasi tal-plakka		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiegħu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'gurnata) segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbdew ġimgħa wara l-ewwel doża.	Jekk ghandek rispons inadegwat, it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Hidradenitis suppurativa		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'gurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg fl-istess gurnata) ġimagħtejn wara. Wara ġimagħtejn oħra, kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.	Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.
Adoloxxenti minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'gurnata waħda), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdwu għal għal. Wara.	Jekk għandek rispons mhux adegwat għal Yuflyma 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Il-marda ta' Crohn		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'gurnata) segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħti doża inizjali ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'gurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'gurnata waħda) ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Il-marda ta' Crohn		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal u adoloxxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg:	Doża inizjali ta' 40 mg fil-bidu, segwit minn 20 mg ġimgħatejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mġaġġel, it-tabib jista' jagħti doża fil-bidu ta' 80 mg (bħala 2 injezzjonijiet ta' 40 mg f' ġurnata waħda) segwita minn 40 mg ġimgħatejn wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Kolite ulċerattiva		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f' ġurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.
Tfal u adoloxxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu inqas minn 40 kg	L-ewwel doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f' ġurnata waħda), segwita b'40 mg (injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Għandek tkompli tiehu d-doża tas-soltu tiegħek ta' Yuflyma, anki wara li tagħlaq 18-il sena.
Tfal u adoloxxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 40 kg jew aktar	L-ewwel doża ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f' ġurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita bi 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Għandek tkompli tiehu d-doża tas-soltu tiegħek ta' Yuflyma, anki wara li tagħlaq 18-il sena.

Uveite mhux infettiva		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'gurnata) segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbdew ġimgħa wara l-ewwel doża.	Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema immunitarja jistgħu jikkomplew waqt li tuża Yuflyma. Yuflyma jista' jingħata wkoll waħdu.
Tfal u adoloxxenti minn età ta' sentejn li jiżnu anqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.
Tfal u adoloxxenti minn età ta' sentejn li jiżnu mill-inqas 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.

Metodu u mnejn għandu jingħata

Yuflyma jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (b'injezzjoni *subcutaneous*).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif tinjetta Yuflyma huma pprovduti f'sezzjoni 7 'Istruzzjonijiet dwar l-użu'.

Jekk tuża Yuflyma aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Yuflyma aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek u għidlu li ħadt aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra tal-mediċina, anke jekk tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Yuflyma

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Yuflyma, injetta d-doża ta' Yuflyma li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-ħin li inti suppost teħodha f'gurnata normali, daqslikieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Yuflyma

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Yuflyma għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jerġgħu jiġu jekk tieqaf tuża Yuflyma.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn hfief ghal moderati. Madanakollu, uhud minnhom jistghu jkunu serji u jirrikjedu trattament. L-effetti sekondarji jistghu jfeggu sa mill-inqas 4 xhur wara l-ahhar injezzjoni b'Yuflyma.

Gharraf lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li gejjin

- raxx sever, urtikarja jew sinjali ohra ta' reazzjoni allergika
- nefha fil-wicc, fl-idejn, fis-saqajn
- diffikulta' biex tiehu n-nifs, biex tibra'
- qtugh ta' nifs meta taghmel l-ezerċizzju fiziku jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn

Gharraf lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li gejjin

- sinjali ta' infezzjoni bhal deni, thossok imdardar, feriti, problemi fis-snien, hruq waqt ghamil tal-awrina
- thossok dgħajjed jew ghajjen
- sogħla
- tnemnim
- tirzih
- tara doppju
- dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn
- nefha jew ferita miftuha li ma tfiqlekk
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbi tad-demmi bhal deni persistenti, tbengil, hrug ta' demm, tkun pallidu

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistghu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li gew osservati b'Yuflyma.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu wigh, nefha, hmura jew hakk)
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu rih, flissjoni, infezzjoni fis-sinus, pnemonja)
- ugigh ta' ras
- ugigh addominali
- nawsja u rimettar
- raxx
- ugigh muskoluskeletriku

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demmi u influwenza)
- infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite)
- infezzjonijiet fil-gilda (li jinkludu ċ-ċellulite u hruq ta' Sant'Antnin)
- infezzjonijiet fil-widnejn
- infezzjonijiet fil-halq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jtilghu meta wiehed ikollu rih)
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva
- infezzjoni fis-sistema urinarja
- infezzjonijiet tal-fungu
- infezzjonijiet fil-gogi
- tumuri beninni
- tumor tal-gilda
- reazzjonijiet allergici (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaguni)
- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni)

- ansjeta
- diffikultà biex torqod
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnefnim, tingiz jew tirziħ
- emigranja
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li jinkludi wġiħ fuq in-naha ta' isfel tad-dahar u wġiħ fir-riglejn)
- disturbi fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- infjammazzjoni fil-kappell tal-għajnejn u nefħa fl-għajnejn
- vertigo (sensazzjoni ta' sturdament jew tħoss rasek iddur)
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'ritmu mgħaġġel
- pressjoni għolja tad-demm
- fwawar
- ematoma (jিংema' d-demm li qieghed barra mill-vini)
- sogħla
- azzma
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demm gastrointestinali
- dispepsja (indigestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku)
- marda ta' rifluss tal-aċtu
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott)
- ħakk
- raxx li jqabbdek il-ħakk
- tbengil
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekzema)
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- zieda fil-ħruġ tal-għaraq
- telf tax-xagħar
- bidu jew aggravar ta' psorijasi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- problemi tal-kliwi
- uġiħ fis-sider
- edima (nefħa)
- deni
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil
- fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułosi u infezzjonijiet oħra li jfegġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa)
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn
- infezzjonijiet tal-batterji
- divertikulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira)
- kanċer
- kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika
- melanoma
- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala sarcoidosis)
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji)
- tregħid
- newropatija (disturb tan-nervituri)
- puplesija
- telf ta' smiġħ, żanzin
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta' nifs jew nefħa fl-għekiesi

- attakk tal-qalb
- borża fil-ħajt ta' arterja prinċipali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji
- mard tal-pulmun li jikkaguna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni)
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun)
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali)
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża wġiġh qawwi fiż-żaqq u fid-dahar
- diffikultà biex tibra'
- edema fil-wiċċ (nefha tal-wiċċ)
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- xaħam żejjed fil-fwied
- ħruġ ta' għaraq billejl
- marki fuq il-ġilda
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra)
- ma torqodx raqda shiħa
- impotenza
- infjammazzjonijiet

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun)
- reazzjoni allergika severa b'xokk
- sklerosi multipla
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv tal-ġhajj u s-sindromu ta' Guillain-Barré li jista' jikkawża debbolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnefnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem)
- il-qalb tiegħi thabbat
- fibrozi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba fl-intestini)
- epatite
- riattivazzjoni ta' epatite B
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda)
- sindromu ta' Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġiġh ta' ras u raxx)
- edima fil-wiċċ (nefha fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi
- erythema multiforme (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda)
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus
- anġjoedima (nefha lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda hamrani bil-ħakk)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- limfoma hepatosplenik T-cell (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali)
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni bil-virus tal-herpes uman 8. Is-sarkoma ta' Kaposi tidher bl-aktar mod komuni bħala feriti vjola fuq il-ġilda.
- insuffiċjenza fil-fwied
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħufija fil-muskoli)
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira)

Xi effetti sekondarjili osservati b'Yuflyma m'ghandhomx sintomi u jistghu jigu skoperti biss minn testijiet tad-demm. Dawn jinkludu:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

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

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demm
- ammont baxx ta' plejtlits
- zieda fl-aċtu uriku fid-demm
- ammont anormali ta' sodium fid-demm
- ammont baxx ta' calcium fid-demm
- ammont baxx ta' phosphate fid-demm
- ammont għoli ta' zokkor fid-demm
- ammont għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demm
- antikorpi pprodotti mill-gisem għal kontrib stess fid-demm
- ammont baxx ta' potassium fid-demm

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- kejl tal-bilirubina elevat (test tad-demm tal-fwied)

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta' plejtlits

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Yuflyma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/il-kartuna wara JIS.

Ahżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmilhiex fil-friza.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest **bi protezzjoni tal-labra** fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (eż. meta tkun qed tivvjaġġa), siringa wahda mimlija għal-lest b'Yuflyma **bi protezzjoni tal-labra** tista' tkun maħżuna f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu massimu ta' 31 ġurnata – kun ċert li tiprotegiha mid-dawl. Meta tohroġha mill-friġġ u taħzinha f'temperatura ambjentali, is-siringa **trid tintuża fi żmien 31 ġurnata jew inkella tintrema**, anke jekk terġa' titpoġġa fil-friġġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta s-siringa tkun inharġet l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek tarmiha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Yuflyma

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif tidher is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra u l-kontenut tal-pakkett

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 80 mg adalimumab imdewba f' soluzzjoni ta' 0.8 ml.

Is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest hi siringa tal-ħġieġ li fiha soluzzjoni ta' adalimumab. Il-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest ikollu 2 kuxxinetti bl-alkoħol (1 żejda).

Is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest hi siringa tal-ħġieġ bi protezzjoni tal-labra li fiha soluzzjoni ta' adalimumab. Il-pakkett ta' siringa waħda mimlija għal-lest bi protezzjoni tal-labra jkollu 2 kuxxinetti bl-alkoħol (1 żejda).

Yuflyma tista' tkun disponibbli bħala siringa mimlija għal-lest u/jew pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

Manifattur

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
L-Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Il-Ġermanja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franza

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

- L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegaw kif tinjetta lilek innifsek b'injezzjoni għal taht il-ġilda ta' Yuflyma bl-użu tas-siringa mimlija għal-lest. L-ewwel aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u mbagħad segwihom pass pass.
- Inti ser tkun mgħallem mit-tabib, mill-infermier jew mill-ispizjar tiegħek dwar it-teknika ta' kif tinjetta lilek innifsek.
- **Tippruvax** tinjetta lilek innifsek qabel ma tkun żgur li fhimt kif tipprepara u tagħti l-injezzjoni.
- Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek innisfek jew tingħata minn persuna ohra, pereżempju, membru tal-familja jew ħabib/a.
- Uża kull siringa mimlija għal-lest għal injezzjoni waħda.

Yuflyma Siringa Mimlija ghal-Lest

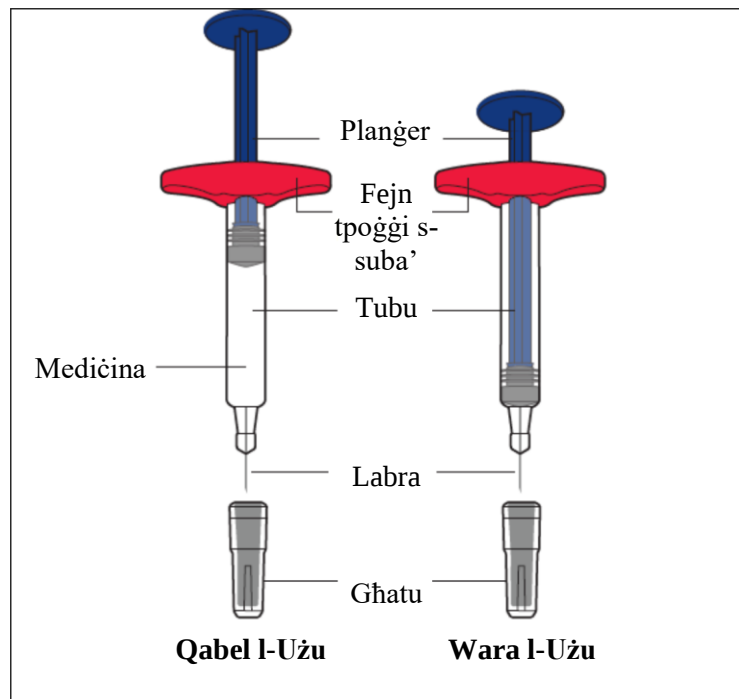


Figura A

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebes.

Tneħħix l-għatu tal-labra hlief eżatt qabel ma tagħti l-injezzjoni. Żomm Yuflyma fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni

- Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew bank tal-kċina, f'post imdawwal tajjeb.
- Nehħi siringa waħda mimlija għal-lest mill-kartuna maħżuna fil-frigġ tiegħek.
 - Żomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest xhin tneħħiha mill-kartuna. Tmissx il-plaġer.

c. Kun ċert li għandek il-provvisti li ġejjin:

- Siringa mimlija għal-lest
- Kuxxinett bl-alkoħol

Mhux inkluzi fil-kartuna:

- Tajjar jew garża
- Stikka
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta

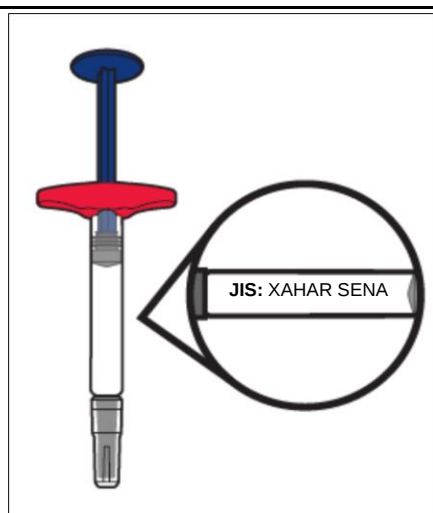


Figura B

2. Ispezzjona s-siringa mimlija għal-lest

- Kun ċert li għandek il-medicina (Yuflyma) u d-dożagġ it-tajbin.
- Ħares lejn is-siringa mimlija għal-lest u kun ċert li m'għandhiex qasma jew ħsara.
- Icċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebes.

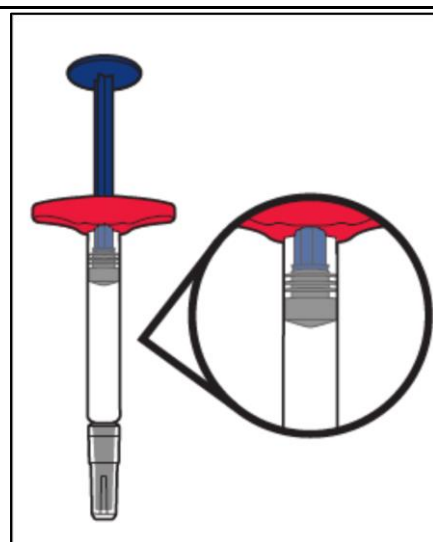


Figura C

3. Ispezzjona l-medicina

- Ħares lejn il-medicina u kkonferma li l-likwidu huwa ċar, bla kulur għal kannella ċar hafna, u mingħajr frak.
- **Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu bidel il-kulur (isfar jew kannella skur), huwa mċajpar jew fih xi frak.
 - Jista' jkun li tara xi bżiežaq tal-arja fil-likwidu. Dan huwa normali.

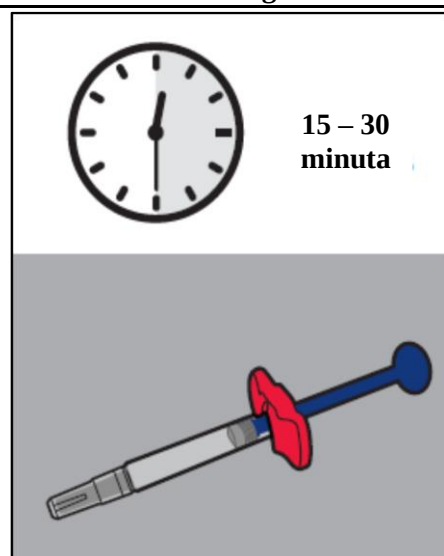


Figura D

4. Stenna 15 sa 30 minuta

- Halli s-siringa mimlija għal-lest f'temperatura ambjentali għal 15 sa 30 minuta biex thalliha tishon.
- **Issahhanx** is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sorsi tas-shana bħal ilma jaħraq jew microwave.

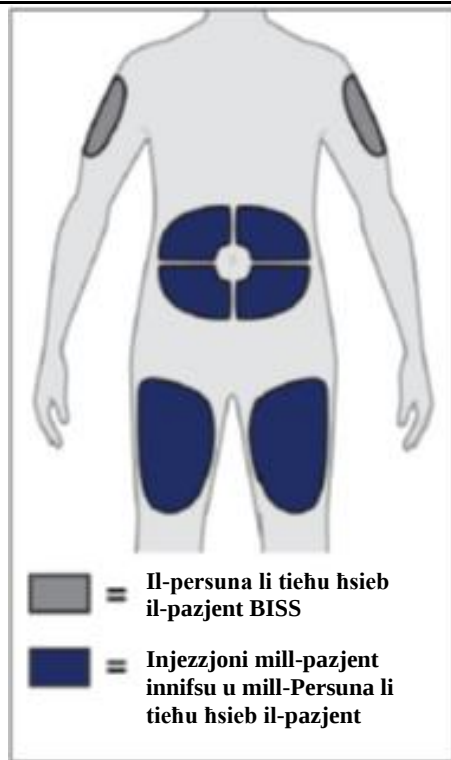


Figura E

5. Aghżel post xieraq għall-injezzjoni

- a. Inti tista' tinjetta go:
 - il-parti ta' quddiem tal-koxox tiegħek.
 - iż-żaqq, ħlief għall-5 cm (2 in) ta' madwar iż-żokra.
 - iż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb il-pazjent BISS).
- **Tinjettax** fil-ġilda li hija 5 cm (2 in) miż-żokra, jew li hija ħamra, iebsa, sensittiva, b'feriti, imbengla, jew b'cikatriċi.
- Jekk għandek psorijasi, **tinjettax** direttament fi rqajja' tal-ġilda mgħollija, ħoxnin, ħomor jew bil-qxur jew leżjonijiet fuq il-ġilda tiegħek.
- **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeġ.
- b. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba li tagħti injezzjoni. Kull post ġdid tal-injezzjoni għandu jkun mill-inqas 3 cm (1.2 in) 'il bogħod mill-post tal-injezzjoni li użajt qabel.



Figura F

6. Aħsel idejk

- a. Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma u nixxifhom sew.

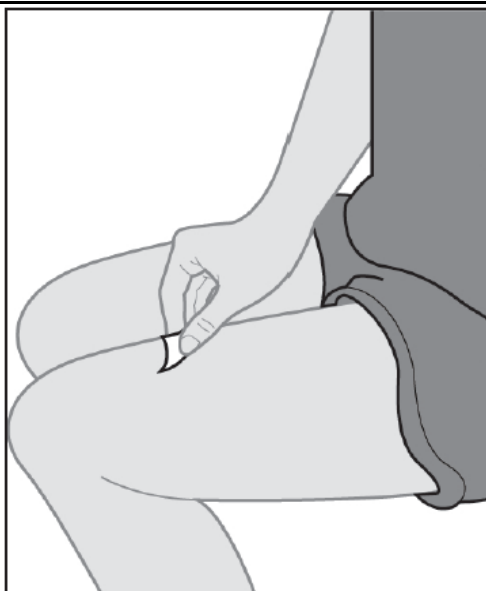


Figura G

7. Naddaf il-post tal-injezzjoni

- a. Naddaf il-post tal-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkohol b'moviment ċirkolari.
 - b. Halli l-ġilda tinxef qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Tonfohx** fuq il-post tal-injezzjoni u **tergax tmissu** qabel ma tagħti l-injezzjoni.

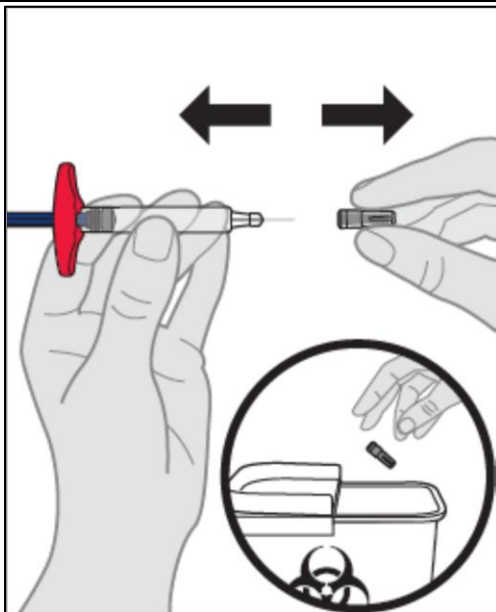


Figura H

8. Nehhi l-ghatu

- a. Nehhi l-ghatu billi żżomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda. Igbed l-ghatu 'l barra bil-galbu bl-id l-oħra.
- **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni
 - **Tmissx** il-labra. Dan jista' jikkaguna korrimment bil-labra.
 - **Terġax** tghatti s-siringa mimlija għal-lest bl-ghatu. Armi l-ghatu immedjatement fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta.
 - Huwa normali li tara qatra tal-likwidu fuq il-ponta tallabra.

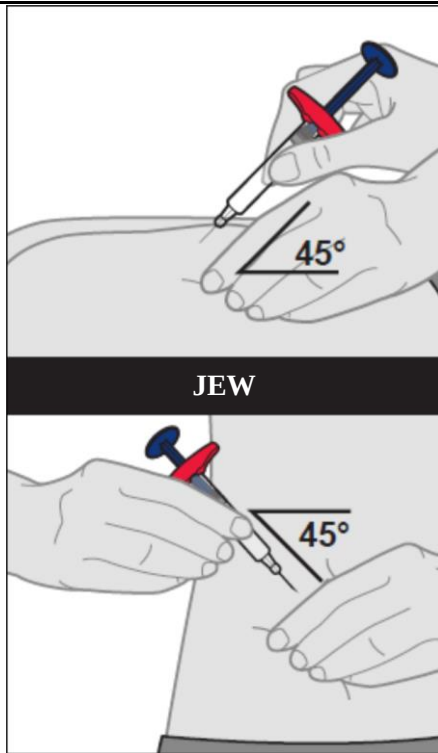


Figura I

9. Dahhal is-siringa mimlija għal-lest fil-post tal-injezzjoni

- Oqros bil-galbu tinja tal-ġilda fil-post tal-injezzjoni b'id waħda.
- Waqt li żżomm is-siringa mimlija għal-lest mit-tubu tagħha, dahhal il-labra kompletament fit-tinja tal-ġilda f'angolu ta' 45 grad b'moviment mghaġġel u qisu "vleġġa".

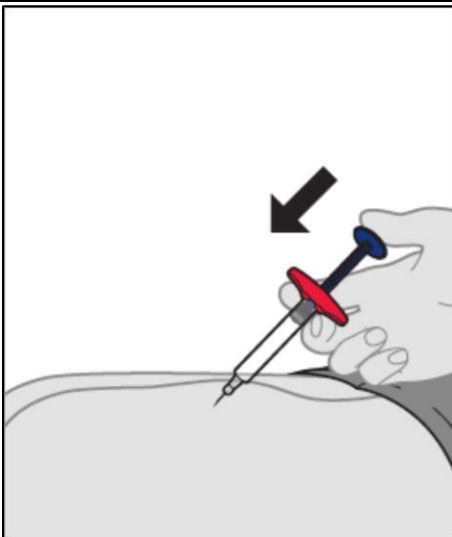


Figura J

10. Agħti l-injezzjoni

- Wara li tkun dahlet il-labra, itlaq il-ġilda maqrusa.
 - Imbotta l-planger bil-mod s'isfel nett sakemm il-likwidu kollu jiġi injettat u s-siringa tiżvojta.
- Tibdix** il-pożizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.

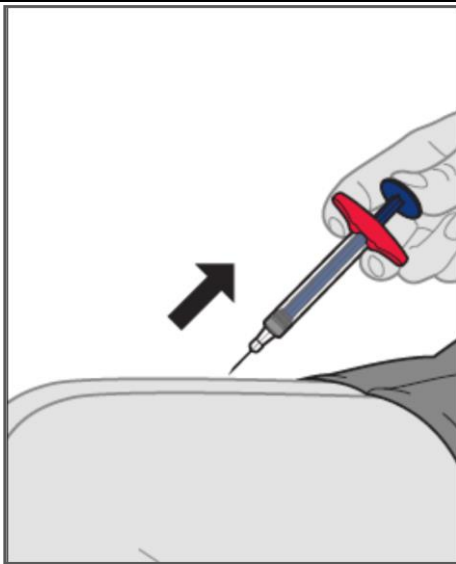


Figura K

11. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni u hu hsieb il-post tal-injezzjoni

- a. Wara li s-siringa mimlija għal-lest tkun żvojjat, nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-gilda tiegħek fl-istess angolu li dahhaltha.
 - b. Itratta l-post tal-injezzjoni billi tagħfas bil-galbu, mhux toghrok, tajjara jew garża fuq il-post tal-injezzjoni u tagħmel stikka, jekk mehtieg. Jista' joħroġ ftit demm.
- **Tergax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.
 - **Tmissx** u **tergax tghatti** l-labra bl-għatu.
 - **Toghrokx** il-post tal-injezzjoni.

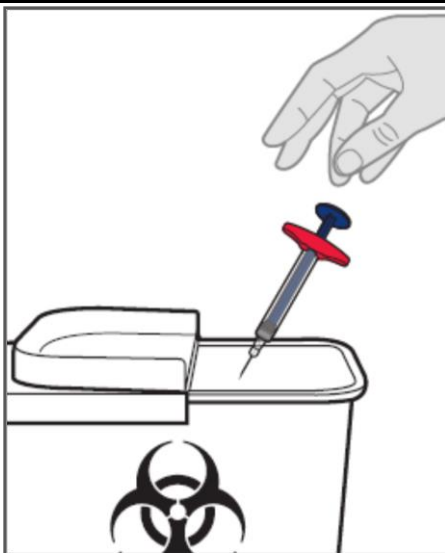


Figura L

12. Armi s-siringa mimlija għal-lest

- **Tergax** tghatti s-siringa mimlija għal-lest bl-għatu.
- a. Armi s-siringa mimlija għal-lest użata f'kontenitur speċjali għar-rimi ta' ogġetti jaqtgħu u bil-ponta kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.
 - b. Il-kuxxinett bl-alkohol u l-imballaġġ jistgħu jintremew fl-iskart domestiku tiegħek.
- Dejjem żomm is-siringa mimlija għal-lest u l-kontenitur speċjali għar-rimi ta' ogġetti jaqtgħu u bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.

Siringa ta' Yuflyma Mimlija ghal-Lest bi protezzjoni tal-labra

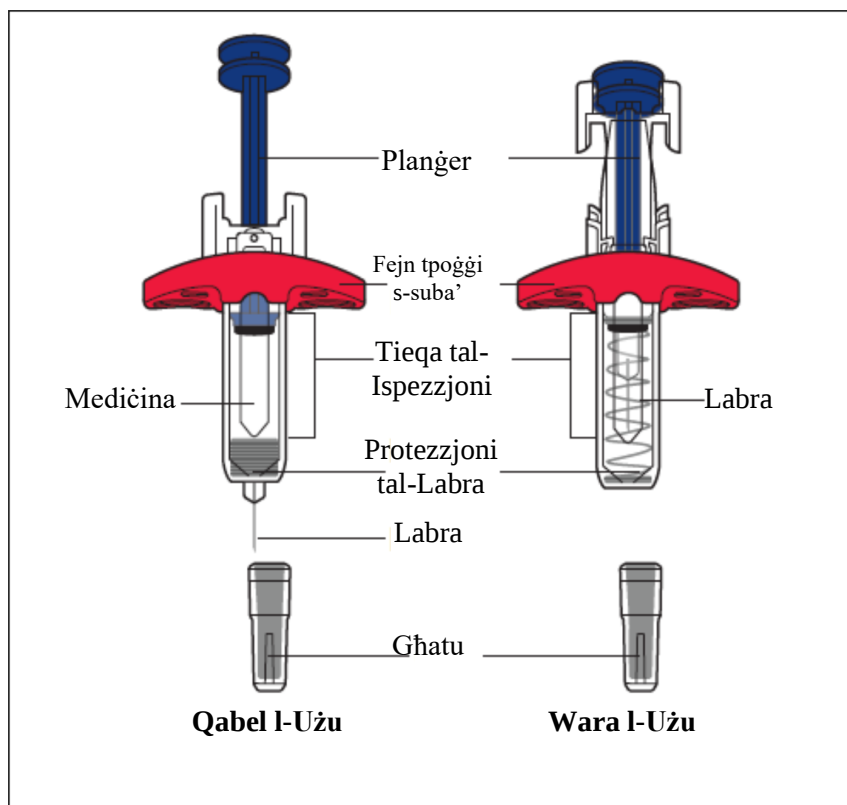


Figura A

Tużax is-siringa mimlija ghal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebes.

Tnehhix l-għatu tal-labra hlief eżatt qabel ma tagħti l-injezzjoni. Żomm Yuflyma fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni

- Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew bank tal-kċina, f'post imdawwal tajjeb.
- Nehhi siringa waħda mimlija għal-lest mill-kartuna mahżuna fil-frigġ tiegħek.
 - Żomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest xhin tneħhiha mill-kartuna. Tmissx il-plaġer.
- Kun ċert li għandek il-provvisti li ġejjin:
 - Siringa mimlija għal-lest
 - Kuxxinett bl-alkoħol**Mhux inkluzi fil-kartuna:**
 - Tajjar jew garża
 - Stikka
 - Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta

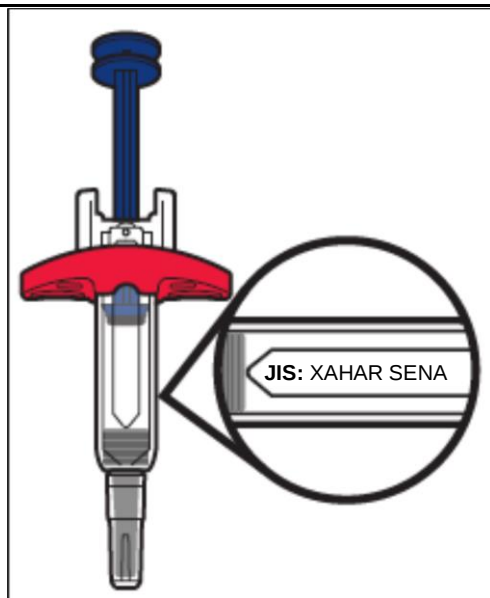


Figura B

2. Ispezzjona s-siringa mimlija għal-lest

- Kun ċert li għandek il-mediċina (Yuflyma) u d-dożaġġ it-tajbin.
- Ħares lejn is-siringa mimlija għal-lest u kun ċert li m'għandhiex qasma jew ħsara.
- Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebes.

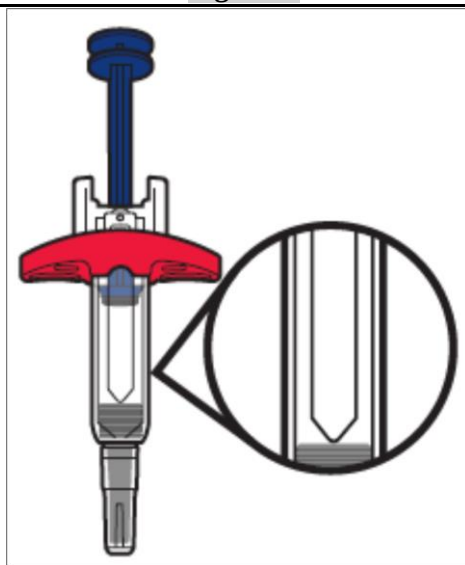


Figura C

3. Ispezzjona l-mediċina

- Ħares lejn il-mediċina u kkonferma li l-likwidu huwa ċar, bla kulur għal kannella ċar ħafna, u mingħajr frak.
- Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu bidel il-kulur (isfar jew kannella skur), huwa mċajpar jew fih xi frak.
- Jista' jkun li tara xi bżieġaq tal-arja fil-likwidu. Dan huwa normali.

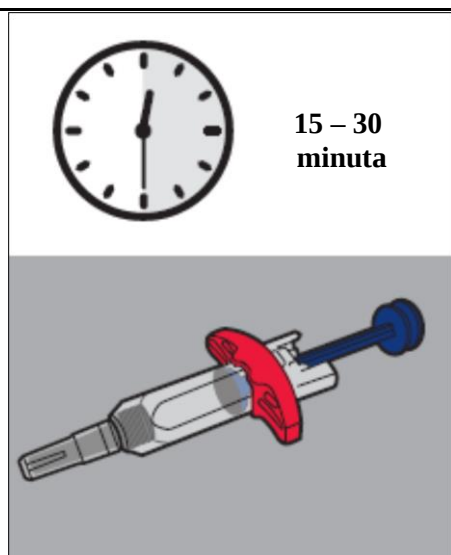


Figura D

4. Stenna 15 sa 30 minuta

- a. Halli s-siringa mimlija għal-lest f' temperatura ambjentali għal 15 sa 30 minuta biex thalliha tishon.
- **Issahhanx** is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sorsi tas-shana bħal ilma jahraq jew microwave.

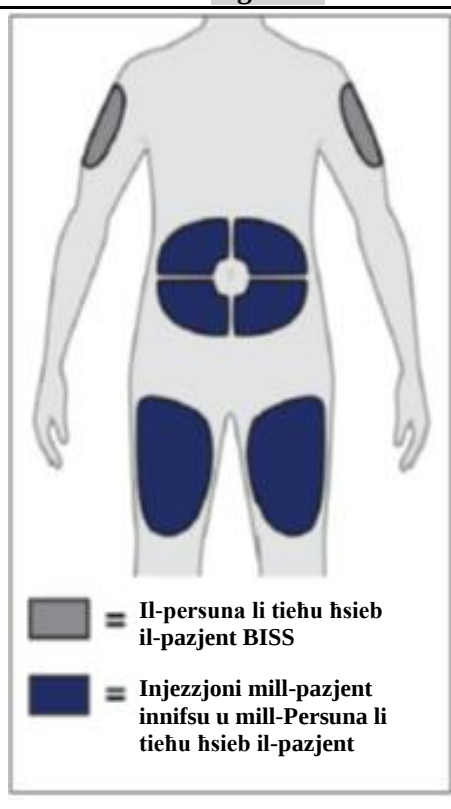


Figura E

5. Aghżel post xieraq għall-injezzjoni

- a. Inti tista' tinjetta go:
 - il-parti ta' quddiem tal-koxox tiegħek.
 - iż-żaqq, ħlief għall-5 cm (2 in) ta' madwar iż-żokra.
 - iż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb il-pazjent BISS).
- **Tinjettax** fil-ġilda li hija 5 cm (2 in) miż-żokra, jew li hija ħamra, iebša, sensittiva, b'feriti, imbengla, jew b'cikatriċi.
- Jekk għandek psorijasi, **tinjettax** direttament fi rqajja' tal-ġilda mghollija, hoxnin, homor jew bil-qxur jew leżjonijiet fuq il-ġilda tiegħek.
- **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeg.
- b. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba li tagħti injezzjoni. Kull post ġdid tal-injezzjoni għandu jkun mill-inqas 3 cm (1.2 in) 'il bogħod mill-post tal-injezzjoni li użajt qabel.



Figura F

6. Aħsel idejk

- a. Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma u nixxifhom sew.

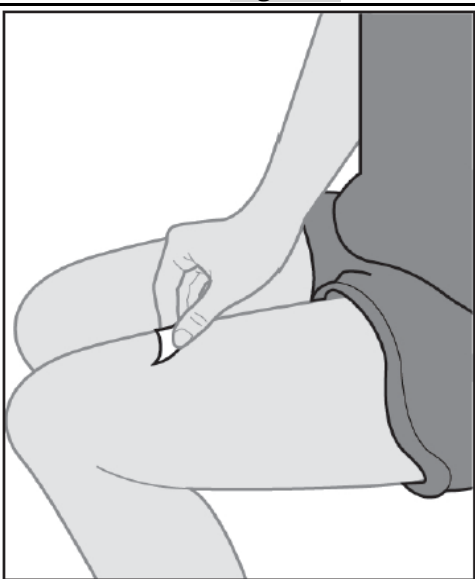


Figura G

7. Naddaf il-post tal-injezzjoni

- a. Naddaf il-post tal-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkoħol b'moviment ċirkolari.
 - b. Ħalli l-ġilda tinxf qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Tonfohx** fuq il-post tal-injezzjoni u **tergax tmissu** qabel ma tagħti l-injezzjoni.

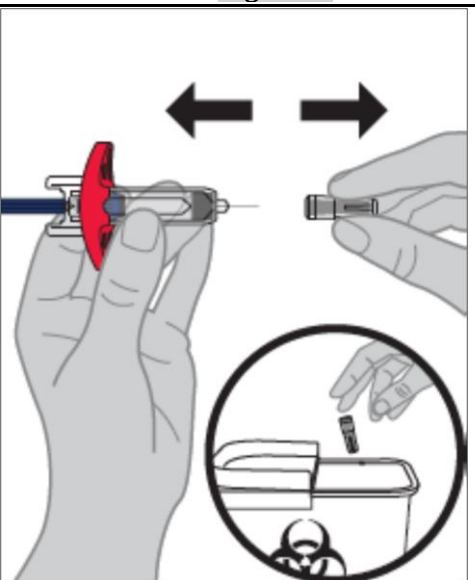


Figura H

8. Nehhi l-ghatu

- a. Nehhi l-ghatu billi żżomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda. Iġbed l-ghatu 'l barra bil-galbu bl-id l-oħra.
- **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni
 - **Tmissx** il-labra. Dan jista' jikkaguna korrimment bil-labra.
 - **Tergax** tghatti s-siringa mimlija għal-lest bl-ghatu. Armi l-ghatu immedjatament fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta.
 - Huwa normali li tara qatra tal-likwidu fuq il-ponta tallabra.

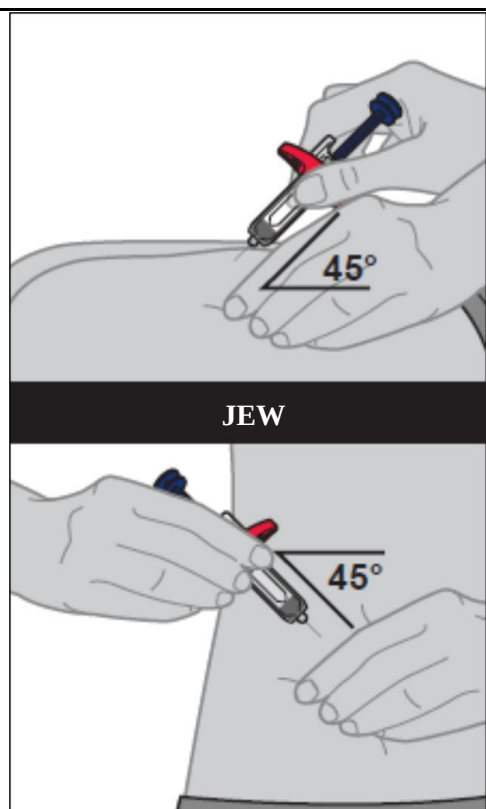


Figura I

9. Dahhal is-siringa mimlija għal-lest fil-post tal-injezzjoni

- Oqros bil-galbu tinja tal-ġilda fil-post tal-injezzjoni b'id waħda.
- Waqt li żżomm is-siringa mimlija għal-lest mit-tubu tagħha, dahhal il-labra kompletament fit-tinja tal-ġilda f'angolu ta' 45 grad b'moviment mghagġel u qisu "vleġġa".

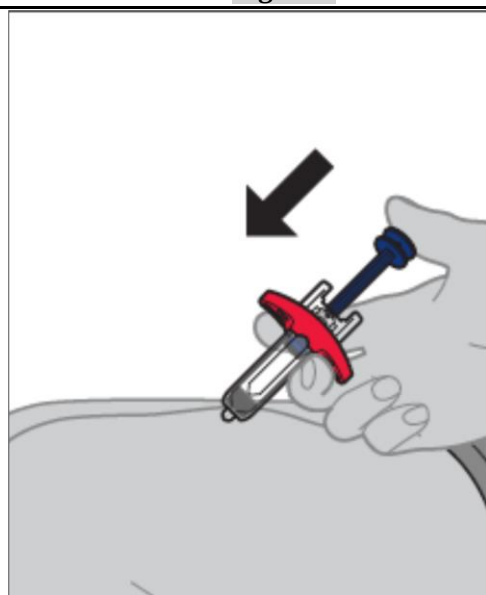


Figura J

10. Agħti l-injezzjoni

- Wara li tkun dahlet il-labra, itlaq il-ġilda maqrusa.
 - Imbotta l-plaġer bil-mod s'isfel nett sakemm il-likwidu kollu jiġi injettat u s-siringa tiżvojta.
- Tibdilx** il-pożizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.

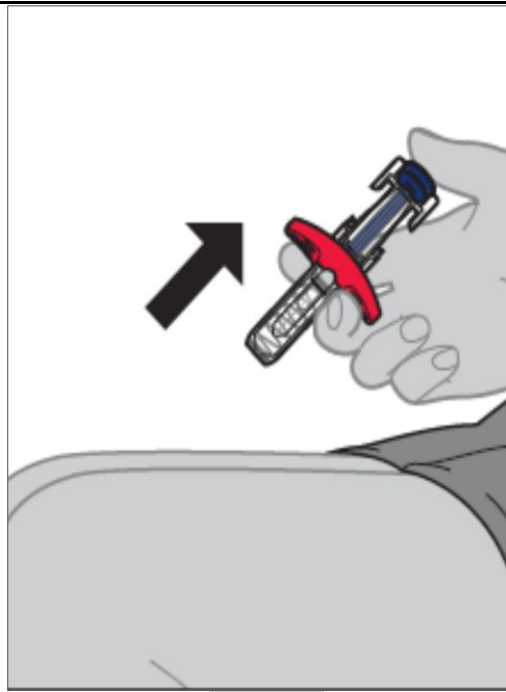


Figura K

11. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni u hu hsieb il-post tal-injezzjoni

- a. Wara li s-siringa mimlija għal-lest tkun żvojtat, għolli subgħek bil-mod mill-plaġer sakemm il-labra titgħatta kompletament mill-protezzjoni tal-labra.
- b. Itratta l-post tal-injezzjoni billi tagħfas bil-galbu, mhux toghrok, tajjara jew garża fuq il-post tal-injezzjoni u tagħmel stikka, jekk meħtieġ. Jista' johroġ ftit demm.

- **Terġax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.
- **Toghroxx** il-post tal-injezzjoni.

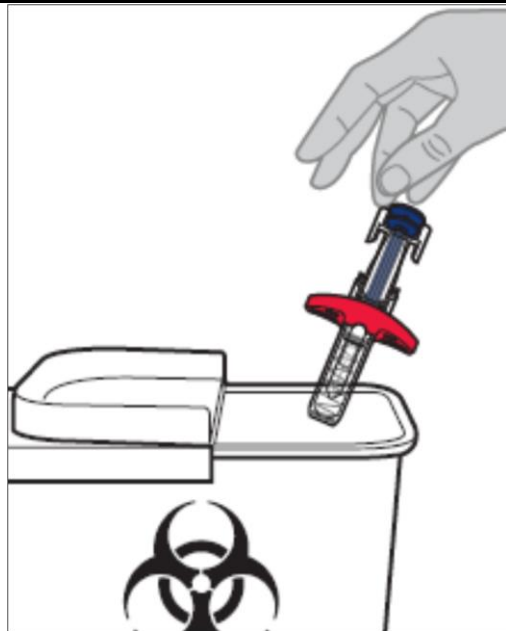


Figura L

12. Armi s-siringa mimlija għal-lest

- a. Armi s-siringa mimlija għal-lest użata f'kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.
 - b. Il-kuxxinett bl-alkohol u l-imballaġġ jistgħu jintremew fl-iskart domestiku tiegħek.
- Dejjem żomm is-siringa mimlija għal-lest u l-kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest adalimumab

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll **Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti għandek tkun taf biha qabel ma tibda tuża Yuflyma u waqt it-trattament b'Yuflyma. Żomm din il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** fuqek matul it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni tiegħek ta' Yuflyma.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Yuflyma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma
3. Kif għandek tuża Yuflyma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Yuflyma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhum Yuflyma u għalxiex jintuża

Yuflyma fih is-sustanza attiva adalimumab, mediċina li tagħixxi fuq is-sistema immuni (difiza) tal-ġisem tiegħek.

Yuflyma huwa intenzjonat għat-trattament tal-mard infjammatorju li ġej:

- Artrite reumatika
- Psorijasi tal-plakka
- Hidradenitis suppurativa
- Il-marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva
- Uveite mhux infettiva

L-ingredjenti attivi f'Yuflyma, adalimumab, huwa antikorp monoklonali uman. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jorbtu ma' mira speċifika fil-ġisem.

Il-mira ta' adalimumab hija proteina msejha fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF α), li hija involuta fis-sistema immuni (difiza) u hija preżenti f'livelli oġġla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jingħaqad ma' TNF α , Yuflyma jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite reumatika

Artrite reumatika hija marda infjammatorja tal-ġogi.

Yuflyma jintuża biex jittratta artrite reumatika moderata sa severa fl-adulti. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn li jimmodifikaw il-marda, bħal methotrexate. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Yuflyma jista' jintuża wkoll biex jittratta artrite reumatika severa, attiva u progressiva mingħajr trattament preċedenti b'methotrexate.

Yuflyma jista' jnaqqas il-veloċità li biha tkun qed tiżviluppa l-ħsara fil-ġogi kkawżata mill-marda infjammatorja u jista' jgħinhom jiċċaqilqu b'mod aktar liberu.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk Yuflyma għandux jintuża flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

Psorijasi tal-plakka

Psorijasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mgħottija bi qxur kulur il-fidda. Psorijasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li tikkawża li jitfarrku, jihxienu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li dan jista' jikkawża wġiġ.

Yuflyma jintuża biex jittratta psorijasi tal-plakka kronika moderata sa severa fl-adulti.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (xi kultant imsejha akne inversa) hija marda infjammatorja fil-ġilda kronika u spiss bl-uġiġ. Sintomi jistgħu jinkludu noduli ratba (boċċi) u axxessi (imsiemer fil-follikuli tax-xagħar) li jistaw inixxu materja. Jaffettwaw bl-aktar mod komuni żoni speċifiċi tal-ġilda, bħal taħt is-sider, taħt l-idejn, fuq in-naħa ta' għewwa tal-koxox, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq u l-warrani. Ċikatriċi jistgħu jseħħu wkoll fiż-żoni affettwati.

Yuflyma jintuża biex jittratta

- hidradenitis suppurativa moderata sa severa fl-adulti u
- hidradenitis suppurativa moderata sa severa fl-adolessenti minn 12 sa 17-il sena.

Yuflyma jista' jnaqqas in-numru ta' noduli u axxessi kkawżati mill-marda, u l-uġiġ li sikwit huwa assoċjat mal-marda. Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Il-marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja tal-parti tal-ġisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Yuflyma jintuża biex jittratta

- marda ta' Crohn moderata sa severa fl-adulti u
- marda ta' Crohn moderata sa severa fit-tfal u l-adolessenti li għandhom bejn 6 sa 17-il sena.

Jista' jkun li l-ewwel tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Kolite ulċerattiva

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

Yuflyma huwa intenzjonat għall-kura ta'

- kolite ulċerattiva moderata sa severa fl-adulti u
- kolite ulċerattiva minn moderata sa severa fit-tfal u l-adolessenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena.

Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tinghata Yuflyma.

Uveite mhux infettiva

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-ġajjn. Yuflyma jintuża biex jittratta

- adulti b'uveite mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa wara l-ġajjn
- tfal mill-età ta' sentejn b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-ġajjn.

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis ta' vizjoni u/jew il-preżenza ta' floaters fl-ġajnejn (tieked suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Yuflyma jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

Jista' jkun li l-ewwel tingħata mediċini oħrajn. Jekk ma tirrispondix tajjeb biżżejjed għal dawn il-mediċini, inti tingħata Yuflyma.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma

Tużax Yuflyma:

- Jekk int allergiku għal adalimumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek tuberkulosi attiva jew infezzjoni severa oħra (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, pereżempju, deni, feriti, thossok għajjen, problemi fis-snien.
- Jekk tbat minn insuffiċjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Yuflyma.

Reazzjonijiet allergiċi

- Jekk inti jkollok reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Yuflyma, u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk għandek infezzjoni, inkluz infezzjoni fit-tul jew infezzjoni f'parti waħda tal-ġisem (pereżempju, ulċera f'saqajk) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Yuflyma. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li tkun qiegħed tirċievi t-trattament b'Yuflyma, jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk ikollok problemi fil-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu:
 - tuberkulosi
 - infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji
 - infezzjoni severa fid-demm (sepsis)

F'każi rari, dawn l-infezzjonijiet jistgħu jpoġġu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi fis-snien. It-tabib jista' jgħidlek biex tieqaf tuża Yuflyma għal ftit żmien.

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk tgħix jew tivvjaġġa f'reġjuni fejn infezzjonijiet fungali (pereżempju, histoplasmosis, coccidioidomycosis jew blastomycosis) huma komuni hafna.
- Ghid lit-tabib tiegħek jekk kellek infezzjonijiet li għadhom ġejjin lura jew kundizzjonijiet oħra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- Jekk għandek aktar minn 65 sena, jistgħu jaqbduek infezzjonijiet aktar faċilment waqt li qed tiegħu Yuflyma. Int u t-tabib tiegħek għandkom toqogħdu attenti b'mod speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li qed tiġi ttrattat b'Yuflyma. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi ta' infezzjonijiet, bħal deni, feriti, tħossok għajjen jew problemi fis-sniien.

Tuberkulosi

- Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek tuberkulosi, jew jekk ġejt f'kuntatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulosi. Jekk għandek tuberkulosi attiva, tużax Yuflyma.
 - Peress illi ġew irrappurtati każi ta' tuberkulosi f'pazjenti ttrattati b'Yuflyma, qabel tibda Yuflyma, it-tabib tiegħek se jeżaminak għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettall inkluż l-istorja medika tiegħek u testijiet xierqa għall-iċċekkjar (eżempju X-ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mniżżla fuq il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** tiegħek.
 - It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul it-terapija anke jekk inti rċevejt trattament għall-prevenzjoni tat-tuberkulosi.
 - Jekk jitfaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (pereżempju, sogħla li ma tridx titlaq, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' enerġija, deni ħafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjament.

Epatite B

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

Operazzjoni jew intervent fis-sniien

- Jekk inti se jkollok xi operazzjoni jew se tagħmel xi intervent fis-sniien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li inti qiegħed tiegħu Yuflyma. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Yuflyma għal ftit żmien.

Mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri

- Jekk inti tbat minn jew tiżviluppa mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri (marda li taffettwa l-kisja protettiva madwar in-nervituri, bħal sklerosi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk inti għandekx tirċievi jew tkompli tirċievi Yuflyma. Ghid lit-tabib tiegħek immedjament jekk tesperjenza sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn jew tnevmim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem tiegħek.

Tilqim

- Ċertu tilqim jista' jikkawża infezzjonijiet u m'għandux jinghata waqt li jkun qegħdin jinghataw Yuflyma.
 - Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu xi tilqim.
 - Huwa rakkomandat li t-tfal, jekk possibbli, jinghataw it-tilqim skedat kollu għall-età tagħhom qabel ma jibdew it-trattament b'Yuflyma.
 - Jekk irċevejt Yuflyma waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar għal infezzjoni ta' dan it-tip sa hames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża ta' Yuflyma waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu minnek ta' Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek tkun tista' tiehu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb ħafifa u qed tigi ttrattat b'Yuflyma, l-istat tal-insuffiċjenza tal-qalb 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 neffa fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx tiehu Yuflyma.

Deni, tbengil, johrog id-demm jew tkun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demm biex jiġġiele l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demm. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament. Jekk tiżviluppa deni li ma jgħaddilekx, jew tiżviluppa tbengil ħafif jew johroglok id-demm faċilment, jew tkun pallidu hafna, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jieħdu Yuflyma jew mediċini oħra li jimblukkaw it-TNF.
 - Persuni li għandhom artrite reumatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom lymphoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun).
 - Jekk tiehu Yuflyma jista' jikber ir-riskju li taqdek lymphoma, lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip mhux komuni u sever ta' limfoma, tfaċċa f'pazjenti li kienu qed jieħdu Yuflyma. Xi wħud minn dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati b'azathioprine jew 6-mercaptopurine.
 - Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu azathioprine jew 6-mercaptopurine ma' Yuflyma.
 - F'pazjenti li jieħdu Yuflyma, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melonoma.
 - Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija johorgulek feriti godda fil-ġilda jekk jekk xi feriti li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjaħ Mard Kroniku Li Jimblokka l-Pulmun (COPD, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), u li jirċievu trattament b'mediċina oħra li timblokka t-TNF. Jekk inti tbatu minn COPD, jew tpejjep ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk it-trattament b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalik.

Mard awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, it-trattament b'Yuflyma jista' jirriżulta f' sindrome li jixbah il-lupus. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk isehhu sintomi bħal raxx, deni, uġiġ fil-ġogi jew għeja mhux spjegati persistenti.

Tfal u adolexxenti

- Tilqim: jekk ikun possibbli t-tfal għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollu qabel ma jużaw Yuflyma.

Mediċini oħra u Yuflyma

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. M'għandekx tiehu Yuflyma ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi li ġejjin minhabba riskju akbar ta' infezzjoni serja:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma jista' jittiehed flimkien ma':

- methotrexate
- ċerti tipi ta' sustanzi antirewmatiki li jimmodifikaw il-marda (pereżempju sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni)
- steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġ, li jinkludu mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddiġ

- Għandek tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar trattament b'Yuflyma.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Yuflyma għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju oġġla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet Yuflyma matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx Yuflyma.
- Yuflyma jista' jintuża matul it-treddiġ.
- Jekk inti tirċievi Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu minnek ta' Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, qabel ma t-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawżjonijiet".

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Yuflyma fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.8 mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif ghandek tuża Yuflyma

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-dożi rrakkomandati għal Yuflyma f'kull wieħed mill-użi approvati huma muriġja fit-tabella li ġejja. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Yuflyma jekk ghandek bżonn doża differenti.

Artrite rewmatika		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	F'każ ta' artrite rewmatika, methotrexate jibqa' jintuża waqt li jkun qiegħed jintuża Yuflyma. Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhuwiex adegwat, Yuflyma jista' jingħata waħdu. Jekk inti tbat i minn artrite rewmatika u ma tkunx qiegħed tirċievi methotrexate flimkien mat-terapija tiegħek b'Yuflyma, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik Yuflyma 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Psorijasi tal-plakka		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'ġurnata) segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbdew ġimgħa wara l-ewwel doża.	Jekk ghandek rispons inadegwat, it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Hidradenitis suppurativa

Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'għurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg fl-istess għurnata) ġimagħtejn wara. Wara ġimagħtejn oħra, kompli b'doża ta' 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, skont kif jgħidlek it-tabib tiegħek.	Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.
Adoloxxenti minn 12 sa 17-il sena, li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'għurnata waħda), segwita minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jibdew ġimgħa wara.	Jekk għandek rispons mhux adegwat għal Yuflyma 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le, it-tabib tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Huwa rakkomandat li tuża likwidu antisettiku għall-ħasil kuljum fuq iż-żoni affettwati.

Il-marda ta' Crohn

Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin li jiżnu 40 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'ġurnata) segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tiegħek jista' jagħti doża inizjali ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f'ġurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'ġurnata waħda) ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Il-marda ta' Crohn		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal u adoloxxenti minn 6 snin sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg:	Doża inizjali ta' 40 mg fil-bidu, segwit minn 20 mg ġimgħatejn wara. Jekk ikun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib jista' jagħti doża fil-bidu ta' 80 mg (bħala 2 injezzjonijiet ta' 40 mg f' ġurnata waħda) segwita minn 40 mg ġimgħatejn wara. Wara, d-doża li s-soltu tingħata hija 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Kolite ulċerattiva		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f' ġurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita minn 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-doża għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.
Tfal u adoloxxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu inqas minn 40 kg	L-ewwel doża ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f' ġurnata waħda), segwita b'40 mg (injezzjoni waħda ta' 40 mg) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Għandek tkompli tiehu d-doża tas-soltu tiegħek ta' Yuflyma, anki wara li tagħlaq 18-il sena.
Tfal u adoloxxenti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 40 kg jew aktar	L-ewwel doża ta' 160 mg (żewġ injezzjonijiet ta' 80 mg f' ġurnata waħda jew injezzjoni waħda ta' 80 mg kuljum għal jumejn konsekuttivi), segwita bi 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg fl-istess ġurnata) ġimagħtejn wara. Wara dan, id-doża tas-soltu hija ta' 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Għandek tkompli tiehu d-doża tas-soltu tiegħek ta' Yuflyma, anki wara li tagħlaq 18-il sena.

Uveite mhux infettiva		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Adulti	Doża inizjali ta' 80 mg (injezzjoni waħda ta' 80 mg f'gurnata) segwit minn 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le li jinbdew ġimgħa wara l-ewwel doża.	Kortikosteroidi jew mediċini oħra li jinfluwenzaw is-sistema immunitarja jistgħu jikkomplew waqt li tuża Yuflyma. Yuflyma jista' jingħata wkoll waħdu.
Tfal u adoloxxenti minn età ta' sentejn li jiżnu anqas minn 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.
Tfal u adoloxxenti minn età ta' sentejn li jiżnu mill-inqas 30 kg	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.

Metodu u mnejn għandu jingħata

Yuflyma jingħata b'injezzjoni taħt il-gilda (b'injezzjoni *subcutaneous*).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif tinjetta Yuflyma huma pprovduti f'sezzjoni 7 'Istruzzjonijiet dwar l-użu'.

Jekk tuża Yuflyma aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta Yuflyma aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek u għidli li ħadt aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra tal-mediċina, anke jekk tkun vojta.

Jekk tinsa tuża Yuflyma

Jekk tinsa tinjetta lilek innifsek b'Yuflyma, injetta d-doża ta' Yuflyma li jkun imissek eżatt kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża ta' wara fil-hin li inti suppost teħodha f'gurnata normali, daqslikieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Yuflyma

Id-deċiżjoni li tieqaf tuża Yuflyma għandha tiġi diskussa mat-tabib tiegħek. Is-sintomi tiegħek jistgħu jergħu jiġu jekk tieqaf tuża Yuflyma.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn hfief ghal moderati. Madanakollu, uhud minnhom jistghu jkunu serji u jirrikjedu trattament. L-effetti sekondarji jistghu jfeggu sa mill-inqas 4 xhur wara l-ahhar injezzjoni b'Yuflyma.

Gharraf lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li gejjin

- raxx sever, urtikarja jew sinjali ohra ta' reazzjoni allergika
- nefha fil-wicc, fl-idejn, fis-saqajn
- diffikulta' biex tiehu n-nifs, biex tibra'
- qtugh ta' nifs meta taghmel l-ezerċizzju fiziku jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn

Gharraf lit-tabib tieghek mill-aktar fis possibbli jekk inti tinnota xi wiehed minn dawn li gejjin

- sinjali ta' infezzjoni bhal deni, thossok imdardar, feriti, problemi fis-snien, hruq waqt ghamil tal-awrina
- thossok dgħajjed jew ghajjen
- sogħla
- tnemnim
- tirzih
- tara doppju
- dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn
- nefha jew ferita miftuha li ma tfiqlekx
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbi tad-demmi bhal deni persistenti, tbengil, hrug ta' demm, tkun pallidu

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistghu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li gew osservati b'Yuflyma.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- reazzjonijiet fil-post tal-injezzjoni (li jinkludu wigh, nefha, hmura jew hakk)
- infezzjonijiet fis-sistema respiratorja (li jinkludu rih, flissjoni, infezzjoni fis-sinus, pnemonja)
- ugigh ta' ras
- ugigh addominali
- nawsja u rimettar
- raxx
- ugigh muskolusketriku

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demmi u influwenza)
- infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite)
- infezzjonijiet fil-gilda (li jinkludu ċ-ċellulite u hruq ta' Sant'Antnin)
- infezzjonijiet fil-widnejn
- infezzjonijiet fil-halq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jtilghu meta wiehed ikollu rih)
- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva
- infezzjoni fis-sistema urinarja
- infezzjonijiet tal-fungu
- infezzjonijiet fil-gogi
- tumuri beninni
- tumor tal-gilda
- reazzjonijiet allergici (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaguni)
- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni)

- ansjeta
- diffikultà biex torqod
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnefnim, tingiz jew tirziħ
- emigranja
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li jinkludi wġiħ fuq in-naha ta' isfel tad-dahar u wġiħ fir-riglejn)
- disturbi fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- infjammazzjoni fil-kappell tal-għajnejn u nefħa fl-għajnejn
- vertigo (sensazzjoni ta' sturdament jew tħoss rasek iddur)
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'ritmu mgħaġġel
- pressjoni għolja tad-demm
- fwawar
- ematoma (jিংema' d-demm li qiegħed barra mill-vini)
- sogħla
- azzma
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demm gastrointestinali
- dispepsja (indigestjoni, nefħa, ħruq ta' stonku)
- marda ta' rifluss tal-aċtu
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u ħalq xott)
- ħakk
- raxx li jqabbdek il-ħakk
- tbengil
- infjammazzjoni tal-ġilda (bħall-ekzema)
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- zieda fil-ħruġ tal-għaraq
- telf tax-xagħar
- bidu jew aggravar ta' psorijasi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- problemi tal-kliewi
- uġiħ fis-sider
- edima (nefħa)
- deni
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil
- fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułosi u infezzjonijiet oħra li jfegġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa)
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn
- infezzjonijiet tal-batterji
- divertikulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira)
- kanċer
- kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika
- melanoma
- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala sarcoidosis)
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji)
- tregħid
- newropatija (disturb tan-nervituri)
- puplesija
- telf ta' smiġħ, žanżin
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta' nifs jew nefħa fl-għekiesi

- attakk tal-qalb
- borża fil-ħajt ta' arterja prinċipali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji
- mard tal-pulmun li jikkaguna qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni)
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun)
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali)
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża wġiġh qawwi fiż-żaqq u fid-dahar
- diffikultà biex tibra'
- edema fil-wiċċ (nefha tal-wiċċ)
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- xaħam żejjed fil-fwied
- ħruġ ta' għaraq billejl
- marki fuq il-ġilda
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra)
- ma torqodx raqda shiħa
- impotenza
- infjammazzjonijiet

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun)
- reazzjoni allergika severa b'xokk
- sklerosi multipla
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv tal-ġhajj u s-sindromu ta' Guillain-Barré li jista' jikkawża debolezz fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tnefnim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem)
- il-qalb tiegħi tħabbat
- fibrozi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba fl-intestini)
- epatite
- riattivazzjoni ta' epatite B
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda)
- sindromu ta' Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġiġh ta' ras u raxx)
- edima fil-wiċċ (nefha fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi
- erythema multiforme (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda)
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus
- anġjoedima (nefha lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- limfoma hepatosplenik T-cell (kanċer tad-demm rari li ħafna drabi huwa fatali)
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni bil-virus tal-herpes uman 8. Is-sarkoma ta' Kaposi tidher bl-aktar mod komuni bħala feriti vjola fuq il-ġilda.
- insuffiċjenza fil-fwied
- aggravar ta' kundizzjoni msejja dermatomijosite (li tidher bħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħufija fil-muskoli)
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira)

Xi effetti sekondarjili osservati b'Yuflyma m'ghandhomx sintomi u jistgħu jiġu skoperti biss minn testijiet tad-demmm. Dawn jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- żieda fil-lipidi fid-demmm
- żieda fl-enzimi tal-fwied

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demmm
- ammont baxx ta' plejtlits
- żieda fl-aċtu uriku fid-demmm
- ammont anormali ta' sodium fid-demmm
- ammont baxx ta' calcium fid-demmm
- ammont baxx ta' phosphate fid-demmm
- ammont għoli ta' zokkor fid-demmm
- ammont għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demmm
- antikorpi pprodotti mill-gisem għal kontrib stess fid-demmm
- ammont baxx ta' potassium fid-demmm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- kejl tal-bilirubina elevat (test tad-demmm tal-fwied)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, ċelluli ħomor tad-demmm u ta' plejtlits

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Yuflyma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/il-kartuna wara JIS.

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C). Tagħmilhiex fil-friza.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (eż. meta tkun qed tivvjaġġa), pinna waħda mimlija għal-lest b'Yuflyma tista' tkun maħżuna f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu massimu ta' 31 gurnata – kun ċert li tippoteġiha mid-dawl. Meta toħroġha mill-frigġ u taħzinha f'temperatura ambjentali, il-pinna **trid tintuża fi żmien 31 gurnata jew inkella tintrema**, anke jekk terġa' titpogġa fil-frigġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta l-pinna tkun inharġet l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek tarmiha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Yuflyma

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif tidher il-pinna ta' Yuflyma mimlija għal-lest u l-kontenut tal-pakkett

Yuflyma 80 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 80 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.8 ml.

Il-pinna ta' Yuflyma mimlija għal-lest hija sistema ta' injezzjoni li tintuża darba bbażata fuq labra li tintrema wara l-użu b'funzjonijiet awtomatiċi. Hemm tieqa fuq kull naħa tal-pinna li permezz tagħha tista' tara s-soluzzjoni ta' Yuflyma ġewwa l-pinna.

Il-pinna mimlija għal-lest Yuflyma hija disponibbli f'pakketti li fihom:

- Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu mill-pazjent b'2 pads bl-alkoħol (1 spare)
- 3 pinen mimlija għal-lest għall-użu mill-pazjent b'4 pads bl-alkoħol (1 spare)

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

Yuflyma tista' tkun disponibbli bħala siringa mimlija għal-lest u/jew pinna mimlija għal-lest.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

Manifattur

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
L-Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Il-Ġermanja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Franza

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

- L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegaw kif tinjetta lilek innifsek b'injezzjoni għal taht il-ġilda ta' Yuflyma bl-użu tal-pinna mimlija għal-lest. L-ewwel aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u mbagħad segwihom pass pass.
- Inti ser tkun mgħallem mit-tabib, mill-infermier jew mill-ispizjar tiegħek dwar it-teknika ta' kif tinjetta lilek innifsek.
- **Tippruvax** tinjetta lilek innifsek qabel ma tkun żgur li fhimt kif tipprepara u tagħti l-injezzjoni.
- Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata minnek innisfek jew tingħata minn persuna ohra, pereżempju, membru tal-familja jew ħabib/a.
- Uża kull pinna mimlija għal-lest għal injezzjoni wahda biss.

Yuflyma Pinna Mimlija ghal-Lest

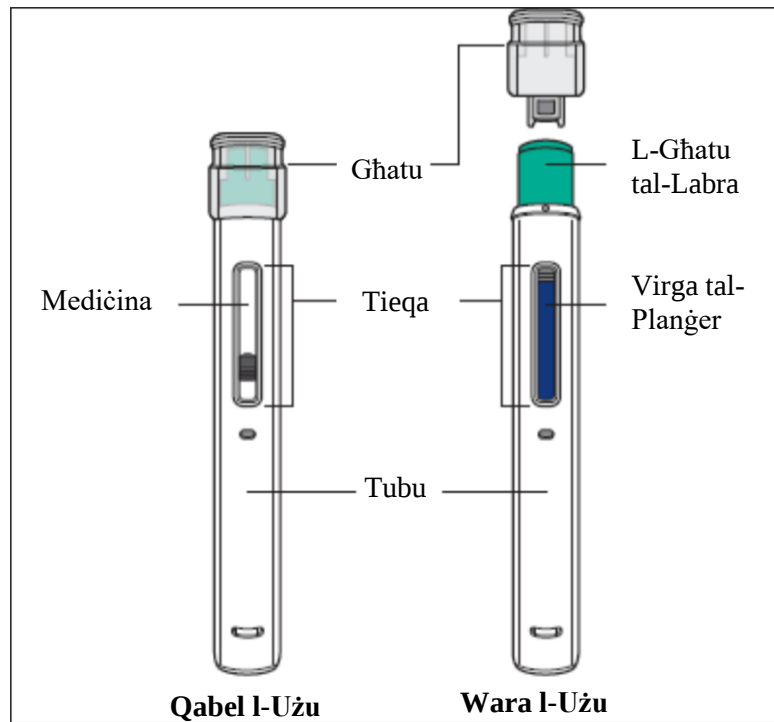


Figura A

Tużax il-pinna mimlija ghal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebs.

Tnehhix l-għatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni. Żomm Yuflyma fejn ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni

- a. Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew bank tal-kċina, f'post imdawwal tajjeb.
- b. Nehhi pinna waħda mimlija għal-lest mill-kartuna maħżuna fil-frigġ tiegħek.
- c. Kun ċert li għandek il-provvisti li ġejjin:
 - Pinna Mimlija għal-Lest
 - Kuxxinett wieħed bl-alkohol

Mhux inkluzi fil-kartuna:

- Tajjar jew garża
- Stikka
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta

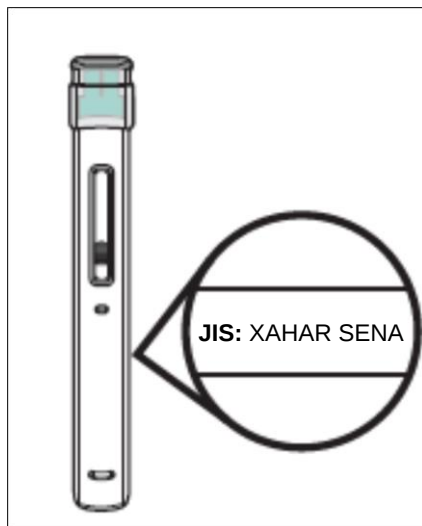


Figura B

2. Ispezzjona l-Pinna Mimlija għal-Lest

- a. Kun ċert li għandek il-mediċina (Yuflyma) u d-dożaġġ it-tajbin.
- b. Hares lejn il-pinna mimlija għal-lest u kun ċert li m'għandhiex qasma jew hsara.
- c. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest.

Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha hsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebs.

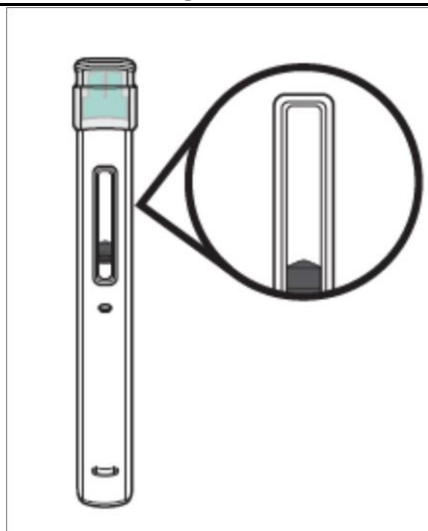


Figura C

3. Ispezzjona l-Mediċina

- a. Hares mit-tieqa u kun ċert li l-likwidu huwa ċar, bla kulur għal kannella ċar hafna, u mingħajr frak.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu:

- bidel il-kulur (isfar jew kannella skur), huwa mċajpar jew fih xi frak.
- Jista' jkun li tara xi bżieġaq tal-arja fil-likwidu. Dan huwa normali.



**15 - 30
minuta**

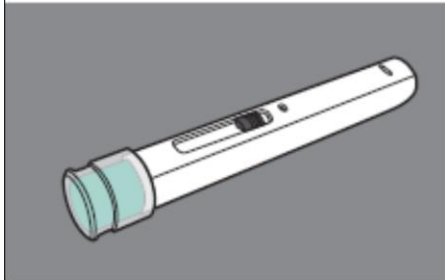


Figura D

4. Stenna 15 sa 30 minuta

- a. Halli l-pinna mimlija għal-lest f'temperatura ambjentali għal 15 sa 30 minuta biex thalliha tishon.
- **Issahhanx** il-pinna mimlija għal-lest billi tuża sorsi tas-shana bħal ilma jahraq jew microwave.

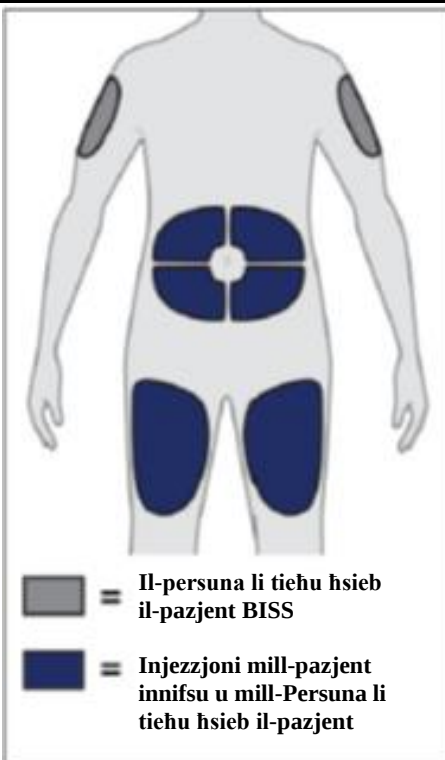


Figura E

5. Aghzel post xieraq għall-injezzjoni

- a. Inti tista' tinjetta go:
 - il-parti ta' quddiem tal-koxox tiegħek.
 - iż-żaq, hliet għall-5 cm (2 in) ta' madwar iż-żokra.
 - iż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb il-pazjent BISS).
- **Tinjettax** fil-gilda li hija 5 cm (2 in) miż-żokra, jew li hija hamra, iebba, sensittiva, b'feriti, imbenġla, jew b'cikatriċi.
- Jekk għandek psorijasi, tinjettax direttament fi rqajja' tal-gilda mgħollija, hoxnin, homor jew bil-qxur jew leżjonijiet fuq il-gilda tiegħek.
- **Tinjettax** minn ġol-hwejjeg.
- b. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba li tagħti injezzjoni. Kull post ġdid tal-injezzjoni għandu jkun mill-inqas 3 cm (1.2 in) 'il bogħod mill-post tal-injezzjoni li użajt qabel.

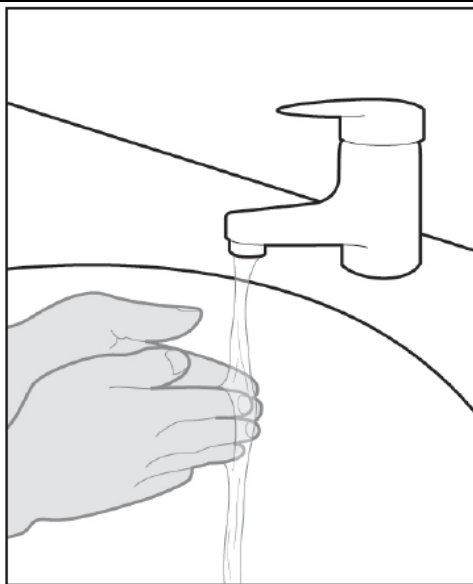


Figura F

6. Aħsel idejk

- a. Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma u nixxifhom sew.

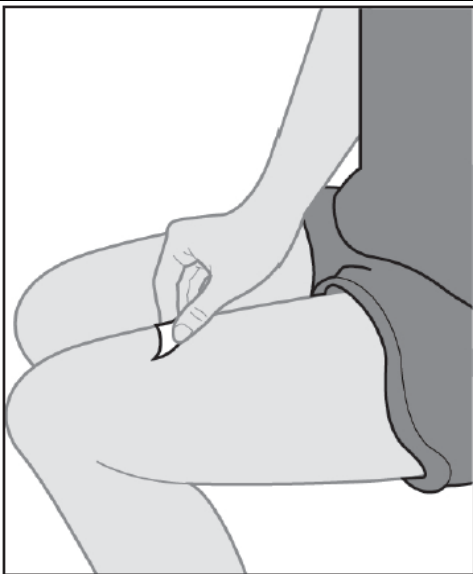


Figura G

7. Naddaf il-post tal-injezzjoni

- a. Naddaf il-post tal-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkohol b' moviment ċirkolari
 - b. Ħalli l-gilda tinxef qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Tonfohx** fuq il-post tal-injezzjoni u **tergax tmissu** qabel ma tagħti l-injezzjoni.

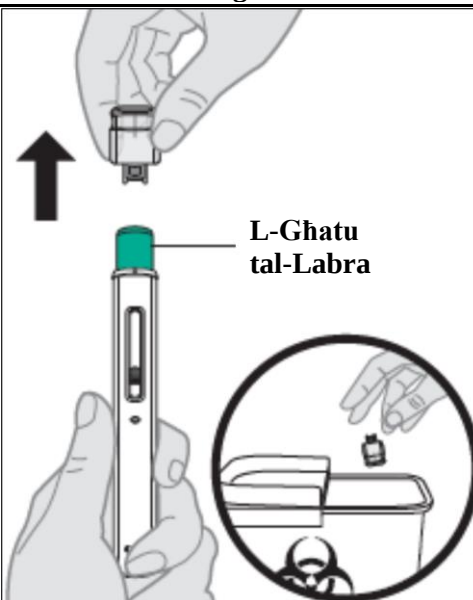


Figura H

8. Nehhi l-ghatu

- a. Żomm il-pinna mimlija għal-lest mit-tubu tal-injezzjoni bl-ghatu 'l fuq billi tuża id wahda. Iġbed l-ghatu 'l barra bil-galbu bl-id l-oħra.
- **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni.
 - **Tmissx** il-labra jew l-ghatu tal-labra. Dan jista' jikkaguna korriment bil-labra.
 - **Terġax** tgħatti l-pinna mimlija għal-lest bl-ghatu. Armi l-ghatu immedjatament fil-kontenitur għar-rimi ta' ogġetti jaqtghu u bil-ponta.
 - Huwa normali li tara qatra tal-likwidu fuq il-ponta tallabra.

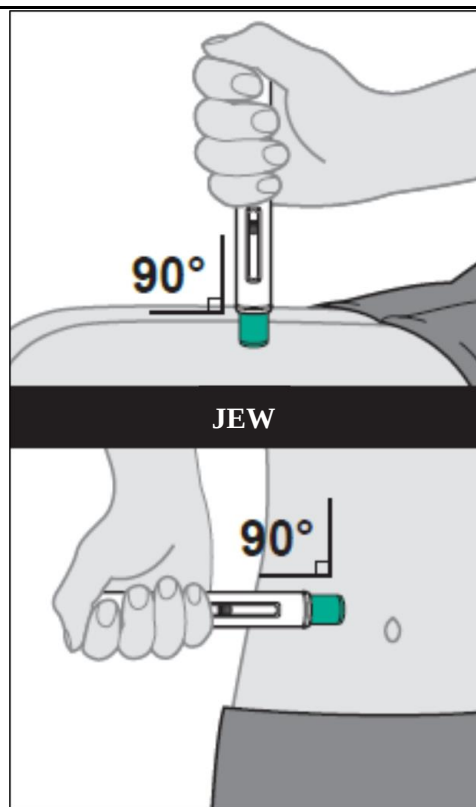


Figura I

9. Poġġi l-pinna mimlija għal-lest fuq il-post tal-injezzjoni.

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod li tkun tista' tara t-tieqa.
- Mingħajr ma toqros jew tiġbed il-ġilda, poġġi l-pinna mimlija għal-lest fuq il-post tal-injezzjoni f'angolu ta' 90 grad.

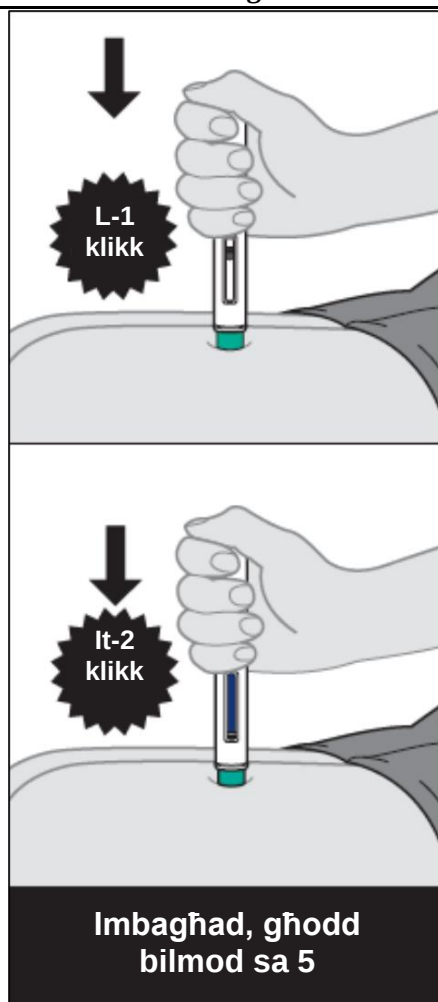


Figura J

10. Agħti l-injezzjoni

- Aghfas il-pinna mimlija għal-lest **bis-saħħa** fuq il-ġilda. Xhin tibda l-injezzjoni inti se tisma' l-ewwel "klikk" qawwija u l-virga tal-planger il-blu se tibda timla t-tieqa.
 - Kompli żomm il-pinna mimlija għal-lest bis-saħħa fuq il-ġilda u stenna t-tieni "klikk" qawwija.
 - Wara li tisma' t-tieni "klikk" qawwija, kompli żomm il-pinna mimlija għal-lest bis-saħħa fuq il-ġilda u għodd bil-mod sa 5 biex tkun ċert li injettajt id-doża sħiħa.
- Tibdilx** il-pożizzjoni tal-pinna mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.

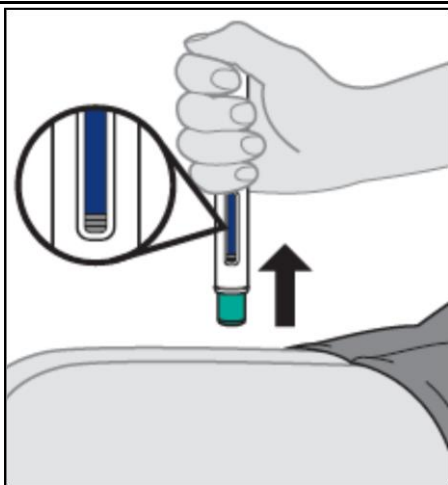


Figura K

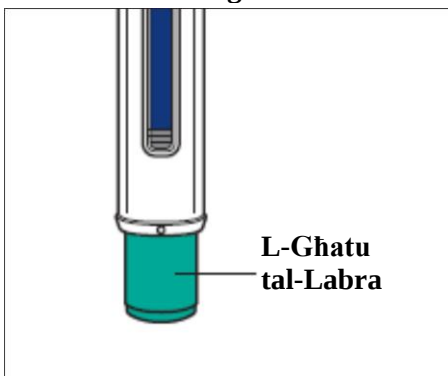


Figura L

11. Nehhi l-pinna mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni u hu hsieb il-post tal-injezzjoni

- Hares lejn il-pinna mimlija għal-lest u kun ċert li l-virga tal-planger il-blu bil-parti ta' fuq griża qed timla t-tieqa kompletament.
- Nehhi l-pinna mimlija għal-lest minn fuq il-ġilda tiegħek.
 - Wara li tneħhi l-pinna mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni, il-labra se titgħatta awtomatikament. **Tergax** tghatti l-pinna bl-ghatu.
 - Jekk it-tieqa ma tkunx saret kompletament blu jew jekk il-mediċina tkun għadha qed tinjetta, dan ifisser li ma rċevejtx id-doża sħiħa. Ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek immedjatament.
- Ittratta l-post tal-injezzjoni billi tagħfas bil-galbu, mhux toghrok, tadjara jew garża fuq il-post tal-injezzjoni u tagħmel stikka, jekk meħtieġ. Jista' johroġ ftit demm.
 - Tergax** tuża l-pinna mimlija għal-lest.
 - Toghroxx** il-post tal-injezzjoni.

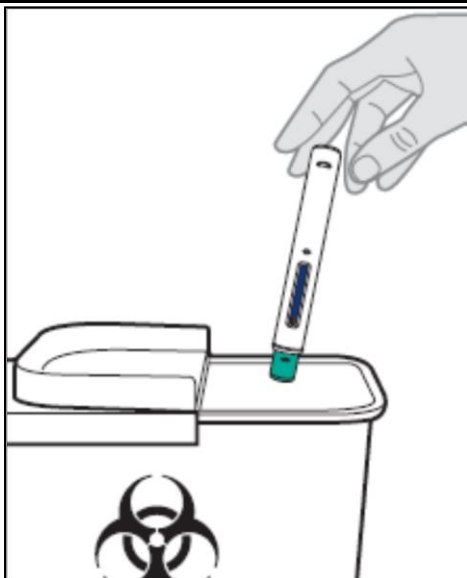


Figura M

12. Armi l-Pinna Mimlija għal-Lest

- Armi l-pinna mimlija għal-lest użata f'kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek.
- Il-kuxxinett bl-alkohol u l-imballaġġ jistgħu jintremew fl-iskart domestiku tiegħek.
 - Dejjem żomm il-pinna mimlija għal-lest u l-kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlahqux mit-tfal.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll **Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà, li inti għandek tkun taf biha qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jingħataw Yuflyma u waqt il-kura b'Yuflyma. Żomm il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** fuqek.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'hux elenkat f'dan il-fuljett (ara sezzjoni 4).

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Yuflyma u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma
3. Kif għandek tuża Yuflyma
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Yuflyma
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

1. X'inhum Yuflyma u għalxiex jintuża

Yuflyma fih is-sustanza attiva adalimumab.

Yuflyma huwa intenzjonat għat-trattament tal-mard infjammatorju li ġej:

- Artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari
- Artrite relatata ma' entesite
- Psorijasi tal-plakka
- Il-marda ta' Crohn
- Uveite mhux infettiva

L-ingredjent attiv f'Yuflyma, adalimumab, huwa antikorp monoklonali uman. L-antikorpi monoklonali huma proteini li jorbtu ma' mira speċifika fil-ġisem.

Il-mira ta' adalimumab hija proteina msejha fattur tan-nekrosi tat-tumur (TNF α), li hija involuta fis-sistema immuni (difiza) u hija preżenti f'livelli oġġla fil-mard infjammatorju elenkat hawn fuq. Billi jingħaqad ma' TNF α , Yuflyma jnaqqas il-proċess ta' infjammazzjoni f'dan il-mard.

Artrite idjopatika ġuvenili poliartikulari

L-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ hija marda infjammatorja tal-ġogi li s-soltu tidher l-ewwel fit-tfulija.

Yuflyma tintuża għall-kura ta' artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ f'pazjenti minn sentejn 'l fuq. It-tifel/it-tifla tiegħek jista' l-ewwel jingħataw mediċini oħra li jimmodifikaw il-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jingħata Yuflyma biex jikkura l-artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ tiegħu/tagħha.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk Yuflyma għandux jintuża flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

Artrite relatata ma' entesite

Artrite relatata ma' entesite hija marda infjammatorja tal-ġogi u l-postijiet fejn it-tendoni jissiehbu mal-ghadam.

Yuflyma huwa ndikat għall-kura ta' artrite attiva relatata mal-entesite f'pazjenti, ta' 6 snin jew akbar. It-tifel/it-tifla tiegħek jista' l-ewwel jingħataw mediċini oħra li jimmodifikaw il-mard, bħal methotrexate. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jingħata Yuflyma biex jikkura l-artrite relatata mal-entesite tiegħu/tagħha.

Psorjasi tal-plakka pedjatrika

Psorjasi tal-plakka hija kundizzjoni tal-ġilda li tikkawża ħmura, qxur li jitfarfar, roqgħa qxur fuq il-ġilda mgħottija bi qxur kulur il-fidda. Psorjasi tal-plakka tista' taffettwa wkoll id-dwiefer, li tikkawża li jitfarrku, jihxienu u jintrefaw minn mas-sodda tad-difer li dan jista' jikkawża wġiġ. Huwa maħsub li Psorajisi tiġi kkawżata minn problema fis-sistema immuni tal-ġisem li twassal għal produzzjoni akbar ta' ċelluli tal-ġilda

Yuflyma jintuża biex jittratta psorjasi tal-plakka kronika severa fit-tfal u l-adoloxxenti minn 4 sa 17-il sena li għalihom terapija topika u fototerapija jew ma jaħdmux tajjeb ħafna jew mhumiex adattati.

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

Il-marda ta' *Crohn* hija marda infjammatorja tal-parti tal-ġisem minn fejn jgħaddi l-ikel. Yuflyma jintuża biex jittratta marda ta' *Crohn* moderata sa severa fit-tfal u l-adoloxxenti li għandhom bejn 6 sa 17-il sena.

It-tifel/it-tifla tiegħek jista' l-ewwel jingħataw mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jingħata Yuflyma biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħu/tagħha.

Uveite pedjatrika

Uveite mhux infettiva hija marda infjammatorja li taffettwa ċerti partijiet tal-ghajn.

Yuflyma jintuża biex jittratta tfal mill-età ta' sentejn b'uveite kronika mhux infettiva b'infjammazzjoni li taffettwa l-parti ta' quddiem tal-ghajn.

Din l-infjammazzjoni tista' twassal għal tnaqqis ta' vizjoni u/jew il-preżenza ta' floaters fl-ghajnejn (tikek suwed jew sinjali mċajprin li jiċċaqilqu min-naħa għall-oħra tal-kamp viżiv). Yuflyma jaħdem billi jnaqqas din l-infjammazzjoni.

It-tifel/it-tifla tiegħek jistgħu l-ewwel jingħataw mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, it-tifel/it-tifla tiegħek jingħata Yuflyma biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħu/tagħha.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuflyma

Tużax Yuflyma:

- Jekk int allergiku għal adalimumab jew sustanzi ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandhek infezzjoni severa, inkluż tuberkulosi attiva (ara “Twissijiet u prekawzjonijiet”). Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi ta' infezzjoni, eż. deni, feriti, thossok għajjen, problemi tas-snien.
- Jekk tbat minn insufficjenza moderata jew severa tal-qalb. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek jew għandek xi kundizzjoni serja tal-qalb (ara “Twissijiet u prekawzjonijiet”).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Yuflyma.

Reazzjonijiet allergiċi

- Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek jesperjenzaw reazzjonijiet allergiċi b'sintomi bħal għafis fis-sider, tharhir, sturdament, nefha jew raxx, tinjettax aktar Yuflyma, u kkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament peress li, f'każijiet rari, dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

Infezzjonijiet

- Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom infezzjoni, inkluż infezzjoni fit-tul jew lokalizzata (per eżempju, ulċera fir-riġel) kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Yuflyma. Jekk għandek xi dubju, kellem lit-tabib tiegħek.
- Jista' jkun li waqt li t-tifel jew it-tifla tiegħek ikunu qegħdin jirċievu l-kura b'Yuflyma, jaqbduk infezzjonijiet aktar faċilment. Dan ir-riskju jista' jiżdied jekk ikollok indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu:
 - tuberkulosi
 - infezzjonijiet ikkawżati minn virus, fungus, parassiti jew batterji
 - infezzjoni severa fid-demm (sepsis)

F'każi rari, jistgħu ipogħu l-ħajja fil-periklu. Huwa importanti li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk ikollok sintomi bħal deni, feriti, thossok għajjen jew ikollok problemi tas-snien. It-tabib jista' jirrakkomandalek li twaqqaf Yuflyma għal ftit żmien.

- Għarraf lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek joqgħodu jew ser jivvjaġġaw f'postijiet fejn infezzjonijiet fungali bħal histoplasmosis coccidioidomycosis jew blastomycosis huma endemiċi.
- Għarraf lit-tabib tiegħek f'każ illi t-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom storja medika ta' infezzjonijiet li jaqbdhom minn żmien għal żmien, jew kundizzjonijiet ohra li jżidu r-riskju ta' infezzjonijiet.
- It-tifel / tifla tiegħek u t-tabib tiegħu /tagħha għandhom jagħtu attenzjoni speċjali għal sinjali ta' infezzjoni waqt li t-tifel / tifla tiegħek qed jiġi/ tiġi kkurati b'Yuflyma. Importanti li tinforma lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek ikollhom sintomi ta' infezzjonijiet bħal deni, feriti, thossok għajjen jew jekk ikollok xi problemi fis-snien.

Tuberkulosi

- Peress illi ġew irrappurtati każi ta' tuberkulosi f'pazjenti kkurati b'Yuflyma, qabel it-tifel jew it-tifla tiegħek jibdwu Yuflyma, it-tabib tiegħek se jeżaminhom għal sinjali u sintomi tat-tuberkulosi. Dan jinkludi eżaminazzjoni medika fid-dettal inkluż l-storja medika tat-tifel jew tat-tifla tiegħek u testijiet xierqa għall-iċċekkjar (eżempju X-ray tas-sider u test tat-tuberkolina). It-twettiq ta' dawn it-testijiet u r-riżultati għandhom jiġu mnizzla fuq il-**Kartuna ta' Tfakkir għall-Pazjent** tat-tifel jew tat-tifla tiegħek.
- Huwa importanti ħafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek tuberkulosi, jew jekk ġejt f'kontatt mill-qrib ma' xi hadd li kellu t-tuberkulosi. Jekk għandek tuberkulosi attiva, tużax Yuflyma.
- It-tuberkulosi tista' tiżviluppa matul il-kura anke jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek irċevew trattament ta' prevenzjoni għat-tuberkulosi.
- Jekk jiffaċċaw sintomi tat-tuberkulosi (pereżempju, soġħla li ma tridx titlaq, tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' enerġija, deni ħafif), jew titfaċċa xi infezzjoni oħra waqt jew wara t-terapija, għid lit-tabib tiegħek immedjament.

Epatite B

- Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek iġġorru il-virus ta' l-epatite B (HBV), jekk għandhom HBV attiv jew jekk taħseb li għandhom riskju li jaqbadhom l-HBV, għarraf lit-tabib tiegħek.
- It-tabib tiegħek għandu jittestjak għal HBV. F'pazjenti li jġorru l-HBV, Yuflyma jista' jikkawża riattivazzjoni ta' dan il-virus.
- F'xi każi rari, speċjalment jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ikunu qegħdin jiehdu mediċini oħra li jrażżnu s-sistema immuni, ir-riattivazzjoni ta' l-HBV tista' tpogġilhom ħajjithom fil-periklu.

Operazzjoni jew intervent fis-sniien

- Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek se jagħmlu xi operazzjoni jew se jagħmlu xi intervent tassnien, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek li t-tifel jew it-tifla tiegħek qegħdin jiehdu Yuflyma. It-tabib jista' jirrakkomandahom li jwaqqfu Yuflyma għal ftit żmien.

Mard li jaffettwa l-myelin tan-nervituri

- Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ibatu minn jew jiżviluppaw marda demyelinating (marda li taffectta s-saff iżolanti madwar in-nervituri, bħal sklerożi multipla), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk għandhomx jirċievu jew jkomplu jirċievu Yuflyma. Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk it-tarbija tiegħek esperjenzat sintomi simili bħal bidla fil-vista, dgħujfija fid-dirgħajn jew riġlejn jew tnefnim jew tingiż fi kwalunkwe parti tal-ġisem.

Tilqim

- Ċertu tilqim jista' jikkawża infezzjonijiet u m'għandux jingħata waqt li jkunu qegħdin jingħataw Yuflyma.
- Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel ma t-tifel jew it-tifla tiegħek jiehdu xi tilqim.
- Huwa rakkomandat li t-tfal, jekk possibbli, jingħataw it-tilqim skedat kollu għall-eżatt tagħhom qabel ma jibdwu it-trattament b'Yuflyma.
- Jekk hadt Yuflyma waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek jistgħa ikollha risku akbar għal-infezzjoni ta' dan it-tip sa hames xhur wara li rċevejt l-aħħar doża waqt it-tqala. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tiegħek, u lil professjonisti oħra tas-saħħa, fuq l-użu ta' Yuflyma waqt it-tqala tiegħek, sabiex ikunu jistgħu jiddeċiedu meta it-tarbija tiegħek tkun tista tiehu xi tilqim.

Insuffiċjenza tal-qalb

- Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ibatu minn insuffiċjenza moderata tal-qalb u qegħdin tingħataw l-kura b'Yuflyma, l-istat ta' l-insuffiċjenza ta' qalbhom għandu jiġi monitorjat mill-qrib mit-tabib tiegħek. Huwa importanti illi tghid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek kellhom jew għandhom xi kundizzjoni serja tal-qalb. Jekk it-tifel jew it-tifla jiżviluppaw sintomi ġodda, jew jiggravawhom is-sintomi preżenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (eż. qtugħ ta' nifs, jew nefha fis-saqajn), inti għandek tikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek għandu jiddeciedi jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek għandhom jiehdu Yuflyma

Deni, tbengil, johroġ id-demmi jew tkun pallidu

- F'ċerti pazjenti, il-ġisem ma jipproduċix biżżejjed ċelluli tad-demmi li jgħinu lill-ġisem jiġġielew l-infezzjonijiet, jew li jgħinu fit-twaqqif tal-ħruġ tad-demmi. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf il-kura. Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek jiżviluppaw deni li ma jgħaddilhomx, jew jibdew jibenglu faċilment jew johroġilhom id-demmi faċilment, jew ikunu pallidi ħafna, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament.

Kanċer

- Kien hemm każi rari ħafna ta' ċerti tipi ta' kanċer f'pazjenti tfal u adulti li jiehdu Yuflyma jew mediċini oħra li jimblukkaw it-TNF.
 - Persuni li għandhom artrite rewmatika aktar serja u li ilhom ibatu minnha għal żmien twil jista' jkollhom riskju akbar mill-medja li jaqbadhom lymphoma (kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika) u lewkimja (kanċer li jaffettwa d-demmi u l-mudullun).
 - Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek jiehdu Yuflyma jista' jikber r-riskju li jaqbadhom lymphoma, lewkimja jew tip ta' kanċer ieħor. F'każijiet rari, tip partikolari ta' lymphoma aħrax, tfaċċja f' pazjenti li kienu qed jiehdu Yuflyma. Xi wħud minn-dawn il-pazjenti kienu wkoll qed jiġu ttrattati b' azathioprine jew 6- mercaptopurine.
 - Għid lit-tabib tiegħek jekk it-tarbija tiegħek qed tiehu azathioprine jew 6- mercaptopurine u Yuflyma.
 - F'pazjenti li jiehdu Yuflyma, ġew osservati każi ta' kanċer tal-ġilda mhux tat-tip melanoma.
 - Għid lit-tabib tiegħek fil-każ li matul jew wara t-terapija johroġulek feriti ġodda fil-ġilda jekk jekk xi feriti li inti diġà għandek jibdlu d-dehra tagħhom.
- Kien hemm każijiet ta' tipi ta' kanċer oħra, minbarra limfoma, f'pazjenti li jbatu minn marda speċifika tal-pulmun, li tissejjah mard kroniku assoċjat ma' imblukkar fis-sistema respiratorja (COPD), u li jirċievu l-kura b'mediċina oħra li timblokka t-TNF. Jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek ibatu minn COPD, jew ipejpu ħafna, inti għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek fuq jekk il-kura b'mediċina li timblokka t-TNF hijiex adattata għalihom.

Mard awtoimmuni

- F'okkażjonijiet rari, it-trattament b'Yuflyma jista' jirriżulta f'sindrome li jixbah il-lupus. Ikkuntatja lit-tabib tiegħek jekk isehhu sintomi bħal raxx, deni, uġiġ fil-ġogi jew gheja mhux spjegati persistenti.

Mediċini oħra u Yuflyma

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk it-tifel jew tifla tiegħek qegħedin jiehdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċina oħra.

M'għandekx tiehu Yuflyma ma' mediċini li fihom is-sustanzi attivi li għejjin minhabba riskju akbar ta' infezzjoni serja:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma jista' jittiehed flimkien ma':

- methotrexate
- ċerti tipi ta' sustanzi antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (pereżempju sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide u preparazzjonijiet tad-deheb li jingħataw b'injezzjoni)
- steroidi jew medikazzjonijiet għall-uġiġ, li jinkludu mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).

Jekk ikollok xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddiġh

- It-tifla tiegħek għandha tikkunsidra l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata sabiex timpedixxi tqala u tkompli bl-użu tagħha għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar kura b'Yuflyma.
- Jekk it-tifla tiegħek tohrōg tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollha tarbija, staqsi lit-tabib tagħha għal parir dwar it-tehid ta' din il-mediċina.
- Yuflyma għandu jintuża biss matul tqala jekk hemm bżonn.
- Skont studju tat-tqaliet, ma kien hemm ebda riskju oġġla ta' difetti mat-twelid meta l-omm irċeviet Yuflyma matul it-tqala meta mqabbla ma' ommijiet bl-istess marda li ma rċevewx Yuflyma.
- Yuflyma jista' jintuża matul it-treddiġh.
- Jekk it-tifla tiegħek tirċievi Yuflyma waqt it-tqala tagħha, it-tarbija jista' jkollha riskju akbar ta' infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tabib tat-tarbija tagħha, u lil professjonisti oħrajn tal-kura tas-saħħa, fuq l-użu ta' Yuflyma waqt it-tqala tagħha, qabel mat-tarbija tirċievi xi tilqim. Għal aktar informazzjoni dwar it-tilqim ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzzjonijiet".

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Yuflyma fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.2 mL, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Yuflyma

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doži rakkomandati għal Yuflyma f'kull wieħed mill-użi approvati huma murija fit-tabella li għejja. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi saħħa oħra ta' Yuflyma jekk it-tifel / tifla tiegħek jeħtieġu doża differenti.

Artrite idjopatika poliartikulari taż-żagħżagħ		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn sentejn 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Tfal u żagħżagħ minn sentejn 'l fuq li jiżnu minn 10kg sa 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli

Artrite relatata ma' entesite		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal, adolexxenti u adulti minn 6 snin 'il fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli
Tfal u żagħżagħ minn sitt snin 'l fuq li jiżnu minn 15 kg sa 30 kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	Mhux applikabbli

Psorijasi tal-plakka		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal u adolexxenti minn 4 sa 17-il sena li jiżnu 30 kg jew aktar	Doża inizjali ta' 40 mg, segwita minn 40 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Mhux applikabbli
Tfal u żagħżagħ minn 4 sa 17-il sena li jiżnu minn 15 kg sa 30 kg	Doża inizjali ta' 20 mg, segwita minn 20 mg wara ġimgħa li tibda l-ewwel doża. Wara, id-doża normali ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	Mhux applikabbli

Il-marda Crohn (Crohn's Disease) fit-tfal		
Età jew piż tal-ġisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal u żagħżagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu 40kg jew aktar	Doża inizjali ta' 80 mg segwita minn 40 mg ġimagħtejn wara. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 160 mg, segwita b'80mg ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżid id-dożaġġ għal 40 mg kull ġimgħa jew 80 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.

Il-marda Crohn (Crohn's Disease) fit-tfal		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal u żagħżagħ minn 6 sa 17-il sena li jiżnu inqas minn 40 kg	Doża inizjali ta' 40 mg segwita minn 20 mg ġimagħtejn wara. F'każ li jkun hemm bżonn ta' rispons aktar mgħaġġel, it-tabib jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg, segwita b'40mg ġimagħtejn wara. Wara, id-doża normali ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le.	It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jżid il-frekwenza tad-doża għal 20 mg kull ġimgħa.

Uveite Pedjatrika		
Età jew piż tal-gisem	Kemm u kemm ta' spiss tiehu?	Noti
Tfal u żagħżagħ minn sentejn 'l fuq li jiżnu inqas minn 30kg	20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 40 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 20 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rrakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.
Tfal u żagħżagħ minn sentejn 'l fuq li jiżnu 30 kg jew aktar	40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le	It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża inizjali ta' 80 mg li għandha tingħata ġimgħa qabel il-bidu tad-doża tas-soltu ta' 40 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Yuflyma huwa rakkomandat għall-użu flimkien ma' methotrexate.

Metodu u mnejn għandu jingħata

Yuflyma jingħata b'injezzjoni taht il-ġilda (b'injezzjoni *subcutaneous*).

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif tinjetta Yuflyma huma pprovduti f'sezzjoni 7 'Istruzzjonijiet dwar l-użu'.

Jekk tuża Yuflyma aktar milli suppost

Jekk inti aċċidentalment tinjetta ammont akbar ta' likwidu ta' Yuflyma, jew jekk tinjetta Yuflyma aktar frekwentament milli ordnalek it-tabib tiegħek, ċempel lit-tabib/a tiegħek u tgħidli li t-tifel jew it-tifla tiegħek haġu aktar milli suppost. Dejjem hu miegħek il-kartuna ta' barra jew il-kunjett tal-medicina, anke jekk ikunu vojta.

Jekk tinsa tuża Yuflyma

Jekk tinsa tinjetta lit-tifel jew lit-tifla tiegħek b'Yuflyma, inti għandek tinjetta d-doża ta' Yuflyma eżatt kif tiftakar. Imbagħad għati d-doża ta' wara lit-tifel jew lit-tifla tiegħek fil-ħin li suppost joħ duwa f'ġurnata normali, daqs li kieku ma' nsejtx doża.

Jekk tieqaf tuża Yuflyma

Id-deċiżjoni li jieqaf jintuża Yuflyma għandha tiġi diskussa mat-tabib. Is-sintomi tat-tifel jew tifla tiegħek jistgħu jergħu jigu wara li titwaqqaf.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Hafna mill-effetti sekondarji huma minn ħfief għal moderati. Madanakollu, uħud minnhom jistgħu jkunu serji u jirrikjedu trattament. L-effetti sekondarji jistgħu jfegġu sa mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar injezzjoni b'Yuflyma.

Gharraf 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, fis-saqajn
- diffikultà biex tiehu n-nifs, biex tibra'
- qtugħ ta' nifs meta tagħmel l-eżerċizzju fiżiku jew meta timtedd jew nefha fis-saqajn

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

- sinjali ta' infezzjoni bħal deni, thossok imdardar, feriti, problemi fis-snien, ħruq waqt għamil tal-awrina
- thossok dgħajjed jew għajjen
- sogħla
- tnemnim
- tirżih
- tara doppju
- dgħufija fl-idejn jew fir-riglejn
- nefha jew ferita miftuħa li ma tfiglekx
- sinjali u sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' disturbi tad-demmi bħal deni persistenti, tbengil, ħruġ ta' demm, tkun pallidu

Is-sintomi deskritti hawn fuq jistgħu jkunu sinjali tal-effetti sekondarji mnizzlin hawn taht, li ġew osservati b'Yuflyma.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- infezzjonijiet serji (li jinkludu avvelenament tad-demmi u influwenza)
- infezzjonijiet intestinali (li jinkludu gastroenterite)
- infezzjonijiet fil-gilda (li jinkludu ċ-cellulite u ħruq ta' Sant'Antnin)
- infezzjonijiet fil-widnejn
- infezzjonijiet fil-ħalq (li jinkludu infezzjonijiet fis-snien u ponot fuq jew qrib ix-xufftejn li jtilgħu meta wiehed ikollu riħ)

- infezzjonijiet fis-sistema riproduttiva
- infezzjoni fis-sistema urinara
- infezzjonijiet tal-fungu
- infezzjonijiet fil-gogi
- tumuri beninni
- tumor tal-gilda
- reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu allergija assoċjata mal-istaguni)
- deidratazzjoni
- tibdil fil-burdata (li jinkludi depressjoni)
- ansjetà
- diffikultà biex torqod
- disturbi ta' sensazzjoni bħal tnefnim, tingiż jew tirziħ
- emigranja
- tagħfis fuq l-għerq tan-nerv (li jinkludi wġiġh fuq in-naha ta' isfel tad-dahar u wġiġh fir-riglejn)
- disturbi fil-vista
- infjammazzjoni fl-għajnejn
- infjammazzjoni fil-kappell tal-għajnejn u nefha fl-għajnejn
- vertigo (sensazzjoni ta' sturdament jew tħoss rasek iddur)
- sensazzjoni ta' taħbit tal-qalb b'ritmu mgħaġġel
- pressjoni għolja tad-demm
- fwawar
- ematoma (jingema' d-demm li qiegħed barra mill-vini)
- sogħla
- azzma
- qtugħ ta' nifs
- ħruġ ta' demm gastrointestinali
- dispepsja (indigestjoni, nefha, ħruq ta' stonku)
- marda ta' rifluss tal-aċtu
- sindromu sikka (li jinkludi għajnejn xotti u haq xott)
- ħakk
- raxx li jqabdek il-ħakk
- tbengil
- infjammazzjoni tal-gilda (bħall-ekzema)
- ksur tad-dwiefer tas-swaba' tal-idejn u tas-saqajn
- zieda fil-ħruġ tal-għaraq
- telf tax-xagħar
- bidu jew aggravar ta' psorijasi
- spażmi fil-muskoli
- demm fl-awrina
- problemi tal-kliwi
- uġiġh fis-sider
- edima (nefha)
- deni
- tnaqqis fil-plejtlits tad-demm li jżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm jew tbengil
- fejqan li jiehu iżjed fit-tul min-normal

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- infezzjonijiet opportunistiċi (li jinkludu tuberkułosi u infezzjonijiet oħra li jfegġu meta r-reżistenza tal-ġisem għall-mard tkun baxxa)
- infezzjonijiet newroloġiċi (li jinkludu meningite virali)
- infezzjonijiet fl-għajnejn
- infezzjonijiet tal-batterji
- divertikulite (infjammazzjoni u infezzjoni tal-musrana l-kbira)
- kanċer
- kanċer li jaffettwa s-sistema limfatika
- melanoma

- disturbi fl-immunità li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, il-ġilda u n-nodi tal-limfa (ippreżentati l-aktar komuni bħala sarcoidosis)
- infjammazzjoni vaskulari (infjammazzjoni tal-vini u l-arterji)
- tregħid
- newropatija (disturb tan-nervituri)
- puplesija
- telf ta' smigh, žanzin
- sensazzjoni ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal meta l-qalb tieqaf għal ftit
- problemi fil-qalb li jistgħu jwasslu għal qtugħ ta' nifs jew nefha fl-għekiesi
- attakk tal-qalb
- borża fil-ħajt ta' arterja prinċipali, infjammazzjoni u demm magħqud fil-vini, imblukkar ta' vini jew arterji
- mard tal-pulmun li jikkawża qtugħ ta' nifs (li jinkludi infjammazzjoni)
- emboliżmu fil-pulmun (imblukkar f'arterja tal-pulmun)
- effużjoni plewrali (żamma mhux normali tal-ilma fl-ispazju plewrali)
- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tikkawża wġiġh qawwi fiż-żaq u fid-dahar
- diffikultà biex tibra'
- edema fil-wiċċ (nefha tal-wiċċ)
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-marrara, ġebel fil-marrara
- xaħam żejjed fil-fwied
- ħruġ ta' għaraq billejl
- marki fuq il-ġilda
- deterjorazzjoni anormali tal-muskoli
- lupus erythematosus sistemiku (li jinkludi infjammazzjoni tal-ġilda, tal-qalb, tal-pulmun, tal-ġogi u ta' sistemi ta' organi oħra)
- ma torqodx raqda shiħa
- impotenza
- infjammazzjonijiet

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- lewkemija (kanċer li jaffettwa d-demm u l-mudullun)
- reazzjoni allergika severa b'xokk
- sklerosi multipla
- disturbi fin-nervituri (bħal infjammazzjoni tan-nerv tal-ġhajj u s-sindromu ta' Guillain-Barré li jista' jikkawża debbolizza fil-muskoli, sensazzjonijiet mhux normali, tneħħim fl-idejn u l-parti ta' fuq tal-ġisem)
- il-qalb tieqaf tħabbat
- fibrozi fil-pulmun (marki fil-pulmun)
- perforazzjoni tal-intestini (toqba fl-intestini)
- epatite
- riattivazzjoni ta' epatite B
- epatite awtoimmuni (infjammazzjoni tal-fwied ikkawżata mis-sistema immunitarja tal-istess ġisem)
- vaskulite tal-ġilda (infjammazzjoni tal-vini tal-ġilda)
- sindromu ta' Stevens-Johnson (is-sintomi bikrija jinkludu sensazzjoni fejn ma tħossokx tajjeb mingħajr ma jkollok l-ebda sintomi ta' mard, deni, uġiġh ta' ras u raxx)
- edima fil-wiċċ (nefha fil-wiċċ) assoċjata ma' reazzjonijiet allergiċi
- erythema multiforme (raxx u infjammazzjoni fil-ġilda)
- sindromu li jixbah lil dak tal-lupus
- anġjoedima (nefha lokalizzata tal-ġilda)
- reazzjoni tal-lichenoid tal-ġilda (raxx tal-ġilda ħamrani bil-ħakk)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- limfoma hepatosplenic T-cell (kanċer tad-demmi rari li ħafna drabi huwa fatali)
- karċinoma taċ-ċelluli Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)

- sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni bil-virus tal-herpes uman 8. Is-sarkoma ta' Kaposi tidher bl-aktar mod komuni b'ħala feriti vjola fuq il-ġilda.
- insuffiċjenza fil-fwied
- aggravar ta' kundizzjoni msejha dermatomijosite (li tidher b'ħala raxx fil-ġilda flimkien ma' dgħufija fil-muskoli)
- Żieda fil-piż (għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira)

Xi effetti sekondarji osservati b'Yuflyma m'għandhomx sintomi u jistgħu jiġu skoperti biss minn testijiet tad-demmm. Dawn jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- ammont baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- żieda fil-lipidi fid-demmm
- żieda fl-enżimi tal-fwied

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- ammont għoli ta' ċelluli bojod tad-demmm
- ammont baxx ta' plejtlits
- żieda fl-aċtu uriku fid-demmm
- ammont anormali ta' sodium fid-demmm
- ammont baxx ta' calcium fid-demmm
- ammont baxx ta' phosphate fid-demmm
- ammont għoli ta' zokkor fid-demmm
- ammont għoli ta' lactate dehydrogenase fid-demmm
- antikorpi pprodotti mill-ġisem għal kontrib stess fid-demmm
- ammont baxx ta' potassium fid-demmm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- kejl tal-bilirubina elevat (test tad-demmm tal-fwied)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, ċelluli ħomor tad-demmm u ta' plejtlits

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollu/ha xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Yuflyma

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta/il-kartuna wara JIS.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmilhiex fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Hażna Alternattiva:

Meta jkun hemm bżonn (eż. meta tkun qed tivvjaġġa), siringa waħda mimlija għal-lest b'Yuflyma tista' tkun maħżuna f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) għal perjodu massimu ta' 31 ġurnata – kun ċert li tipproteġiha mid-dawl. Meta tohroġha mill-frigġ u taħzinha f'temperatura ambjentali, is-siringa **trid tintuża fi żmien 31 ġurnata jew inkella tintrema**, anke jekk terġa' titpoġġa fil-frigġ.

Għandek iżżomm nota tad-data ta' meta s-siringa tkun inħarġet l-ewwel darba mill-frigġ, kif ukoll id-data ta' meta għandek tarmiha.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Yuflyma

Is-sustanza attiva hi adalimumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma acetic acid, sodium acetate trihydrate, glycine, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif tidher is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest u l-kontenut tal-pakkett

Yuflyma 20 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest hija fornuta bħala soluzzjoni sterili ta' 20 mg adalimumab imdewba f'soluzzjoni ta' 0.2 ml.

Is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest hi siringa tal-ħġieġ li fiha soluzzjoni ta' adalimumab.

Is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest tista' tinstab f'pakkett li jkun fih siringa mimlijin għal-lest ma' 2 kuxxinetti bl-alkohol (1 żejda).

Is-siringa ta' Yuflyma mimlija għal-lest tista' tinstab f'pakkett li jkun fih 2 siringi mimlijin għal-lest ma' 2 kuxxinetti bl-alkohol.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1–3. WestEnd Office Building B torony
L-Ungerija

Manifattur

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
L-Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Il-Ġermanja

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles
06410, Biot
Franza

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Il-Ġermanja

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel. +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél. : +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālrs.: +36 1 231 0493

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

- L-istruzzjonijiet segwenti jispjegaw kif tagħti lit-tifel / tifla tiegħek injezzjoni taht il-ġilda ta' Yuflyma bl-użu tas-siringa mimlija għal-lest. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi pass, pass magħhom.
- Inti se tiġi mgħallem mit-tabib tiegħek, mill-assistent tiegħu/tagħha jew mill-ispizjar dwar it-teknika ta' kif tinjetta.
- **Tippruvax** tinjetta lit-tifel / tifla tiegħek qabel ma inti tkun ċert li fhimt kif tipprepara għall-, u tagħti l-injezzjoni.
- Wara taħriġ xieraq, l-injezzjoni tista' tingħata mit-tifel / tifla tiegħek jew minn persuna ohra, per eżempju membru tal-familja jew xi ħabib/a.
- Uża kull siringa mimlija għal- lest għal injezzjoni waħda biss.

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Yuflyma Siringa Mimlija ghal-Lest

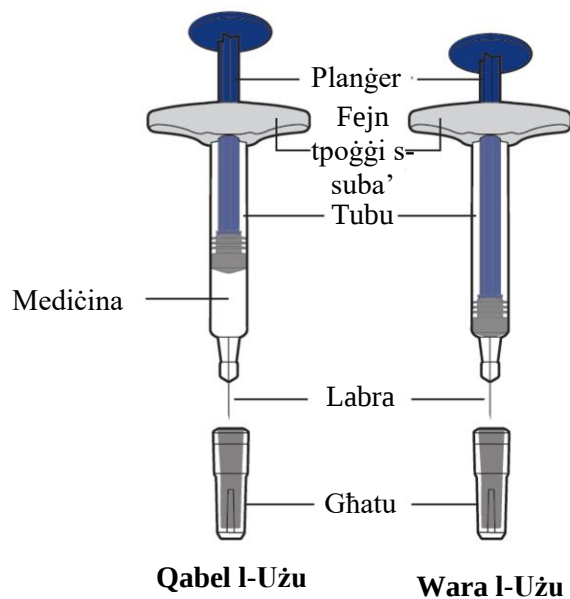


Figura A

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebes.

Tnehhix l-għatu tal-labra hlief eżatt qabel ma tagħti l-injezzjoni. Żomm Yuflyma fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

1. Iġbor il-provvisti għall-injezzjoni

- Ipprepara wiċċ nadif u ċatt, bħal mejda jew bank tal-kċina, f'post imdawwal tajjeb.
 - Nehhi siringa waħda mimlija għal-lest mill-kartuna maħżuna fil-frigġ tiegħek.
 - Żomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest xhin tneħhiha mill-kartuna. Tmissx il-virga tal-planger u l-għatu.
 - Kun ċert li għandek il-provvisti li ġejjin:
 - Siringa mimlija għal-lest
 - Kuxxinett bl-alkohol
- Mhux inkluzi fil-kartuna:**
- Tajjar jew garża
 - Stikka
 - Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta

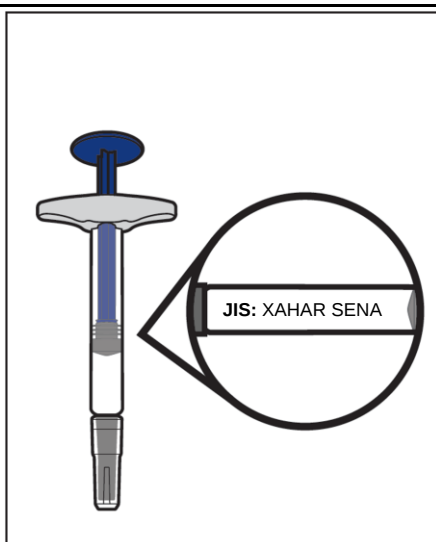


Figura B

2. Ispezzjona s-siringa mimlija għal-lest

- Kun ċert li għandek il-mediċina (Yuflyma) u d-dożaġġ it-tajbin.
- Ħares lejn is-siringa mimlija għal-lest u kun ċert li m'għandhiex qasma jew ħsara.
- Icċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- hija maqsuma jew għandha ħsara.
- id-data ta' skadenza għaddiet.
- twaqqagħha fuq wiċċ iebs.

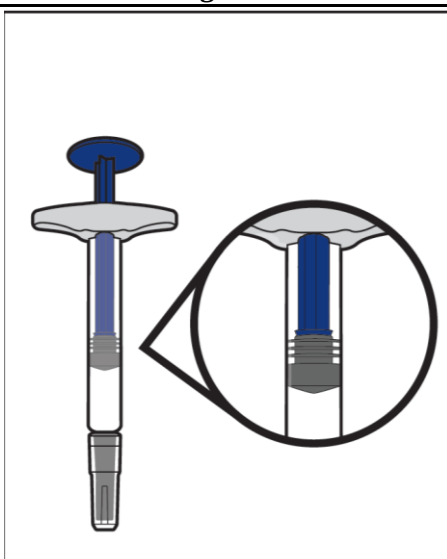


Figura C

3. Ispezzjona l-mediċina

- Ħares lejn il-mediċina u kkonferma li l-likwidu huwa ċar, bla kulur għal kannella ċar hafna, u mingħajr frak.
- Tużax** is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu bidel il-kulur (isfar jew kannella skur), huwa mċajpar jew fih xi frak.
- Jista' jkun li tara xi bżieġaq tal-arja fil-likwidu. Dan huwa normali.

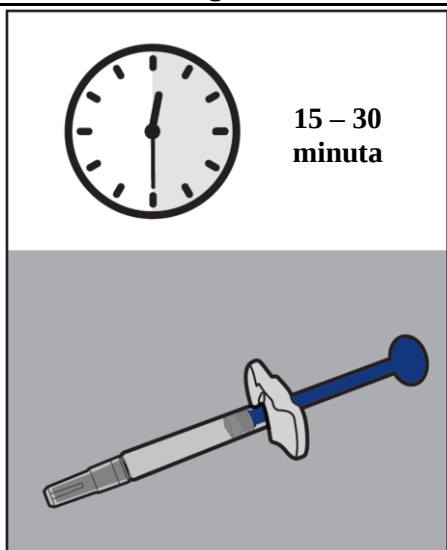


Figura D

4. Stenna 15 sa 30 minuta

- Halli s-siringa mimlija għal-lest f'temperatura ambjentali għal 15 sa 30 minuta biex tħalliha tishon.
- Issahhanx** is-siringa mimlija għal-lest billi tuża sorsi tas-shana bħal ilma jahraq jew microwave.

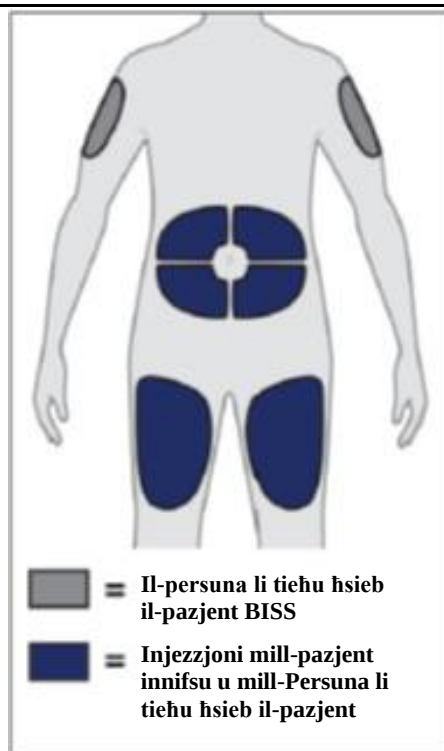


Figura E

5. Aghżel post xieraq għall-injezzjoni

- a. Inti tista' tinjetta go:
- il-parti ta' quddiem tal-koxox tiegħek.
 - żaqq it-tifel/tifla tiegħek, ħlief għall-5 cm (2 in) ta' madwar iż-żokra.
 - iż-żona ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jekk inti persuna li tiehu hsieb il-pazjent BISS).
- **Tinjettax** fil-ġilda li hija 5 cm (2 in) miż-żokra, jew li hija ħamra, iebsa, sensitiva, b'feriti, imbengla, jew b'ċikatriċi.
 - Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandu psorijasi, **tinjettax** direttament fi rqajja' tal-ġilda mġhollija, ħoxnin, ħomor jew bil-qxur jew leżjonijiet fuq il-ġilda tiegħek.
 - **Tinjettax** minn ġol-ħwejjeg.
- b. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba li tagħti injezzjoni. Kull post ġdid tal-injezzjoni għandu jkun mill-inqas 3 cm (1.2 in) 'il bogħod mill-post tal-injezzjoni li użajt qabel.

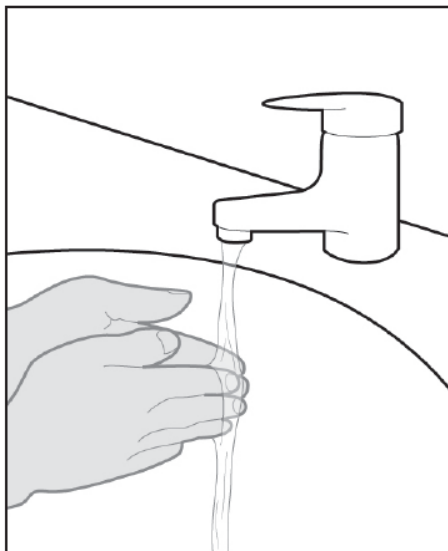


Figura F

6. Ahsel idejk

- a. Ahsel idejk bis-sapun u bl-ilma u nixxifhom sew.

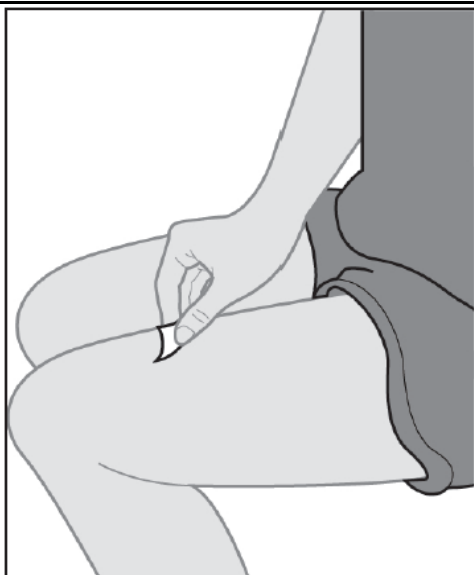


Figura G

7. Naddaf il-post tal-injezzjoni

- a. Naddaf il-post tal-injezzjoni bil-kuxxinett bl-alkohol b'moviment ċirkolari.
 - b. Ħalli l-gilda tinxfef qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Tonfohx** fuq il-post tal-injezzjoni u **tergax** tmissu qabel ma tagħti l-injezzjoni.

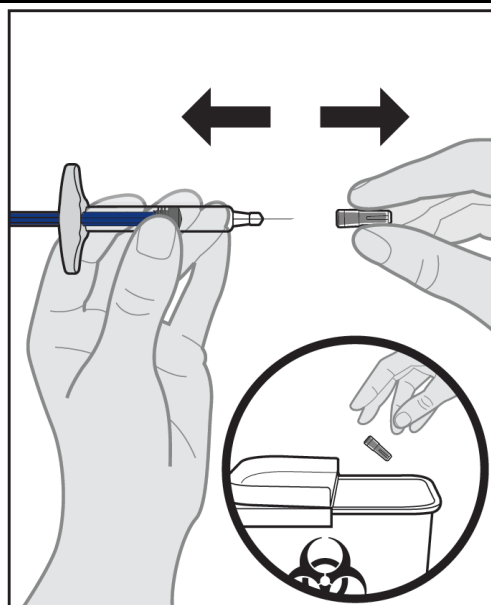


Figura H

8. Nehhi l-ghatu

- a. Nehhi l-ghatu billi żżomm it-tubu tas-siringa mimlija għal-lest b'id waħda. Igbed l-ghatu 'l barra bil-galbu bl-id l-oħra.
- **Tigbidx** lura fuq il-virga tal-plaġer fl-ebda h in.
 - **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest biex tagħti l-injezzjoni.
 - **Tmissx** il-labra. Dan jista' jikkaguna korrimment bil-labra.
 - **Tergax** tghatti s-siringa mimlija għal-lest bl-ghatu. Armi l-ghatu immedjatament fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti jaqtghu u bil-ponta.
 - Huwa normali li tara qatra tal-likwidu fuq il-ponta tallabra.

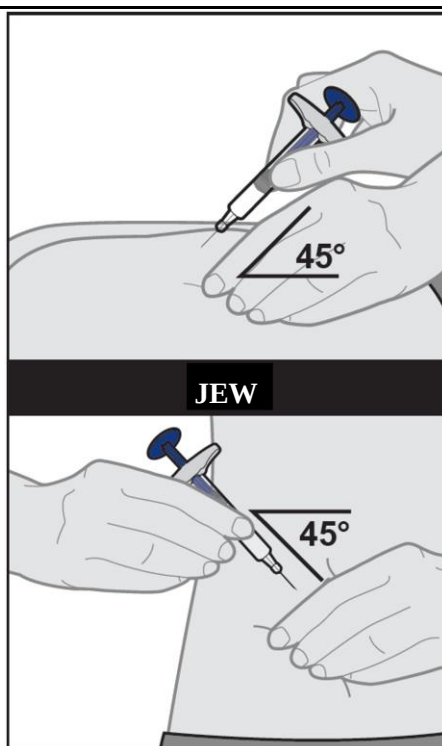


Figura I

9. Dahhal is-siringa mimlija għal-lest fil-post tal-injezzjoni

- a. Oqros bil-galbu tinja tal-ġilda fil-post tal-injezzjoni b'id waħda.
- b. Waqt li żżomm is-siringa mimlija għal-lest mit-tubu tagħha, dahhal il-labra kompletament fit-tinja tal-ġilda f'angolu ta' 45 grad b'moviment mghagġel u qisu "vleġġa".

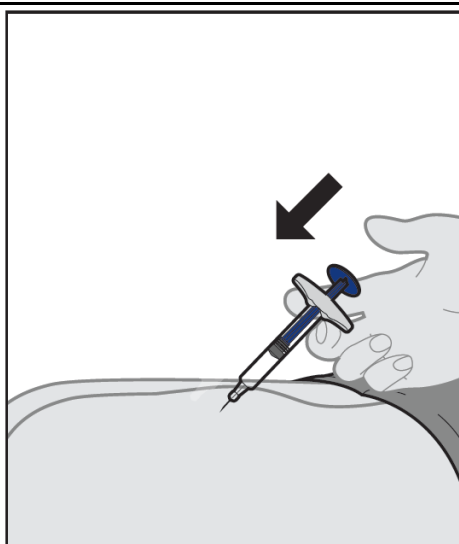


Figura J

10. Agħti l-injezzjoni

- a. Wara li tkun dahlet il-labra, itlaq il-ġilda maqrusa.
 - b. Imbotta l-plaġer bil-mod s'isfel nett sakemm il-likwidu kollu jiġi injettat u s-siringa tiżvojta.
- **Tibdilx** il-pożizzjoni tas-siringa mimlija għal-lest wara li tkun bdiet l-injezzjoni.

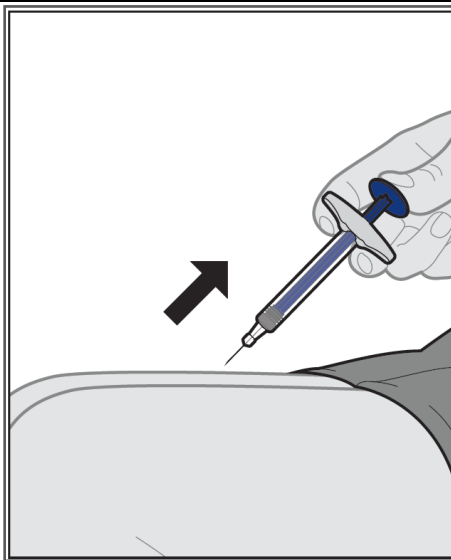


Figura K

11. Nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-post tal-injezzjoni u hu hsieb il-post tal-injezzjoni

- a. Wara li s-siringa mimlija għal-lest tkun żvojtat, nehhi s-siringa mimlija għal-lest mill-ġilda tiegħek fl-istess angolu li dahħaltha.
 - b. Ittratta l-post tal-injezzjoni billi tagħfas bil-galbu, mhux toġhrok, tajjara jew garża fuq il-post tal-injezzjoni u tagħmel stikka, jekk meħtieġ. Jista' joħroġ ftit demm.
- **Terġax** tuża s-siringa mimlija għal-lest.
 - **Tmissx** u **terġax tghatti** l-labra bl-ghatu.
 - **Toghrokx** il-post tal-injezzjoni.



Figura L

12. Armi s-siringa mimlija għal-lest

- **Terġax** tghatti s-siringa mimlija għal-lest bl-ghatu.
- a. Armi s-siringa mimlija għal-lest użata f'kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.
 - b. Il-kuxxinett bl-alkoħol u l-imballaġġ jistgħu jintremew fl-iskart domestiku tiegħek.
- Dejjem żomm is-siringa mimlija għal-lest u l-kontenitur speċjali għar-rimi ta' oġġetti jaqtgħu u bil-ponta fejn ma jidhrux u ma jintlahqux mit-tfal.