ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Imraldi 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Imraldi 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Imraldi 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ciascuna siringa pre-riempita monodose da 0,8 ml contiene 40 mg di adalimumab.

Imraldi 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Ciascuna penna pre-riempita monodose da 0,8 ml contiene 40 mg di adalimumab.

Adalimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary).

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 20,0 mg di sorbitolo.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. (iniettabile)
Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Imraldi, in combinazione con metotressato, è indicato per:

- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs – DMARD), compreso il metotressato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.

Imraldi può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato.

Adalimumab, in associazionecon metotressato, riduce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica, in questa popolazione di pazienti.

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Imraldi in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti dai 2 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD).
Imraldi può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato (per l'efficacia in monoterapia vedere paragrafo 5.1). Adalimumab non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

Artrite associata ad entesite

Imraldi è indicato per il trattamento delle forme attive di artrite associata a entesite, nei pazienti dai 6 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti alla terapia convenzionale (vedere paragrafo 5.1).

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

Imraldi è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva grave in cui la risposta alla terapia convenzionale non è risultata adeguata.

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

Imraldi è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica di SA ma con segni oggettivi di infiammazione rilevati da elevati livelli di Proteina C Reattiva e/o RMN, che hanno avuto una risposta inadeguata a, o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei.

Artrite psoriasica

Imraldi è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs – DMARD) è stata inadeguata.

È stato dimostrato che adalimumab riduce la percentuale di progressione del danno articolare periferico associato rilevato attraverso radiografie in pazienti affetti da sottogruppi poliarticolari simmetrici della malattia (vedere paragrafo 5.1) e migliora la funzionalità fisica.

Psoriasi

Imraldi è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.

Psoriasi a placche pediatrica

Imraldi è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 anni di età che abbiano avuto una risposta inadeguata, o siano candidati inappropriati alla terapia topica e alle fototerapie.

Idrosadenite Suppurativa (HS)

Imraldi è indicato per il trattamento dell'Idrosadenite Suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo in adulti e adolescenti dai 12 anni di età con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'HS (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Malattia di Crohn

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Imraldi è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo ed adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore, o nei pazienti intolleranti a tali terapie o che presentino controindicazioni mediche ad esse.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Imraldi è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria e a una terapia a base di un corticosteroide e/o ad un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Colite Ulcerosa

Imraldi è indicato nel trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale inclusi i corticosteroidi e la 6-mercaptopurina (6-MP) o l'azatioprina (AZA) o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a tali terapie.

Uveite

Imraldi è indicato per il trattamento dell'uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai corticosteroidi, in pazienti che necessitano di farmaci risparmiatori di corticosteroidi o nei quali il trattamento con corticosteroidi è inappropriato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Imraldi deve essere iniziata e monitorata da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Imraldi è indicato. Gli oculisti sono invitati a consultare uno specialista appropriato prima di iniziare il trattamento con Imraldi (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti trattati con Imraldi deve essere consegnata la scheda di allerta per il paziente.

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Imraldi, i pazienti possono eseguire da soli l'iniezione, se il medico lo ritiene opportuno, e con controlli medici periodici, secondo necessità.

Durante il trattamento con Imraldi, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose di Imraldi indicata per i pazienti adulti con artrite reumatoide è di 40 mg di adalimumab in un'unica somministrazione ogni due settimane per via sottocutanea. Il metotressato deve essere continuato durante il trattamento con Imraldi.

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidei o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con Imraldi. Per quanto riguarda la combinazione con altri DMARD diversi dal metotressato vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

Alcuni pazienti che in monoterapia mostrano una riduzione nella risposta a 40 mg di Imraldi a settimane alterne possono beneficiare di un aumento del dosaggio a 40 mg di adalimumab ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene di solito ottenuta entro 12 settimane di trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, la continuazione della terapia deve essere riconsiderata.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sospensione della dose

Ci potrebbe essere necessità di interruzione della somministrazione, per esempio prima di un intervento chirurgico o in caso di grave infezione.

Dati disponibili indicano che la re-introduzione di adalimumab, dopo sospensione di 70 giorni o più, determina una risposta clinica della stessa importanza e con un profilo di sicurezza simile rispetto a prima della sospensione del dosaggio.

Spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA e artrite psoriasica

La dose raccomandata di Imraldi per i pazienti affetti da spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA e per i pazienti con artrite psoriasica è di 40 mg di adalimumab somministrati ogni due settimane in dose singola per via sottocutanea.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene solitamente ottenuta entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, la continuazione della terapia deve essere riconsiderata.

Psoriasi

La dose raccomandata di Imraldi per i pazienti adulti è costituita da una dose iniziale pari a 80 mg, somministrati per via sottocutanea, seguita da una dose pari a 40 mg, per via sottocutanea, somministrati a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale.

Sarebbe opportuno valutare attentamente se sia il caso di proseguire la terapia oltre le 16 settimane qualora i pazienti non abbiano sviluppato una risposta soddisfacente entro tale periodo.

Dopo 16 settimane, i pazienti con una risposta inadeguata a 40 mg di Imraldi a settimane alterne possono beneficiare di un incremento del dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. Devono essere attentamente riconsiderati i benefici e i rischi della terapia settimanale continuativa con 40 mg o 80 mg a settimane alterne in pazienti con una risposta inadeguata dopo l'aumento del dosaggio (vedere paragrafo 5.1). Se si ottiene una risposta adeguata con 40 mg ogni settimama o 80 mg a settimane alterne, ila dosaggio può essere successivamente ridotto a 40 mg a settimane alterne.

Idrosadenite Suppurativa

La dose raccomandata di Imraldi per i pazienti adulti con idrosadenite suppurativa (HS) è inizialmente di 160 mg al giorno 1 (somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o in due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg due settimane dopo (giorno 15), somministrati in due iniezioni da 40 mg in un giorno. Due settimane dopo (giorno 29) continuare con una dose di 40 mg a settimana o 80 mg a settimane alterne (somministrata in due iniezioni da 40 mg in un giorno). Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con Imraldi. Durante il trattamento con Imraldi si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle lesioni correlate all'idrosadenite suppurativa (HS).

La prosecuzione della terapia oltre 12 settimane di trattamento deve essere valutata attentamente se i pazienti non sono migliorati in tale periodo.

Laddove fosse necessario interrompere il trattamento, è possibile riprendere la terapia con Imraldi 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne (vedere paragrafo 5.1).

La valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento continuato a lungo termine deve essere effettuata periodicamente (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia di Crohn

La dose di Imraldi indicata in caso di terapia di induzione è pari a 80 mg alla settimana 0 per i pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, seguita da una dose di 40 mg alla settimana 2. Nel caso in cui sia necessario indurre una risposta più rapida alla terapia, può essere somministrata una dose pari a 160 mg alla settimana 0 (somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno oppure due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg alla settimana 2 (somministrata in due iniezioni da 40 mg in un giorno), tenendo presente che il rischio di eventi avversi risulta maggiore durante l'induzione.

Dopo il trattamento di induzione, la dose indicata è pari a 40 mg a settimane alterne, somministrata per via sottocutanea. In alternativa, nel caso in cui un paziente abbia interrotto il trattamento con Imraldi e qualora dovesse ricorrere la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con Imraldi può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione qualora sia trascorso un periodo di 8 settimane dalla somministrazione della dose precedente.

Nel corso della terapia di mantenimento, il dosaggio di corticosteroidi può essere gradatamente ridotto in base alle linee guida elaborate per la gestione clinica della malattia.

Alcuni pazienti che mostrano una riduzione nella risposta a 40 mg di Imraldi a settimane alterne possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio a 40 mg di Imraldi ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

I pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia entro la quarta settimana potrebbero trarre giovamento dall'istituzione di una terapia di mantenimento continuata fino alla dodicesima settimana. Nei pazienti in cui la risposta alla terapia risulti inadeguata entro questo periodo di tempo, deve essere attentamente valutata la necessità di istituire una terapia continuata.

Colite Ulcerosa

Il regime posologico di induzione raccomandato per Imraldi per pazienti adulti affetti da colite ulcerosa di grado da moderato a severo è di 160 mg alla settimana 0 (somministrati in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o come due iniezioni da 40 mg al giorno, per due giorni consecutivi) e 80 mg alla settimana 2 (somministrati praticando due iniezioni da 40 mg in un giorno). Dopo il trattamento di induzione, la dose raccomandata è di 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea.

Durante il trattamento di mantenimento, i corticosteroidi possono essere ridotti progressivamente in accordo alle lineeguida di pratica clinica.

Alcuni pazienti che mostrano una riduzione nella risposta a 40 mg di Imraldi a settimane alterne possono beneficiare di un aumento del dosaggio a 40 mg di Imraldi ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica si raggiunge di solito entro le 2-8 settimane di trattamento.La terapia con Imraldi non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo periodo di tempo.

Uveite

La dose raccomandata di Imraldi per i pazienti adulti affetti da uveite è una dose iniziale di 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Vi è un'esperienza limitata nell'inizio del trattamento con Imraldi in monoterapia. Il trattamento con Imraldi può essere iniziato in combinazione con corticosteroidi e/o con altri agenti immunomodulatori non biologici. I corticosteroidi concomitanti possono essere ridotti in accordo con la pratica clinica a partire da due settimane dopo l'inizio del trattamento con Imraldi.

Si raccomanda che i benefici e i rischi del trattamento continuato a lungo termine siano valutati su base annua (vedere paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

Compromissione epatica e/o renale

Adalimumab non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non possono essere fornite raccomandazioni posologiche.

Popolazione pediatrica

Imraldi è disponibile esclusivamente sotto forma di siringa preriempita e penna preriempita da 40 mg. Pertanto, Imraldi non può essere somministrato ai pazienti pediatrici che richiedono meno della dose piena di 40 mg. Se è necessaria una dose diversa, devono essere utilizzati altri prodotti a base di adalimumab che offrono questa possibilità.

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare dai 2 anni d'età

La dose raccomandata di Imraldi nei pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni di età è basata sul peso corporeo (Tabella 1). Imraldi è somministrato a settimane alterne attraverso iniezione sottocutanea.

Tabella 1. Dose di Imraldi per Pazienti con Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare

Peso del Paziente	Schema Posologico
10 kg fino a < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

- Non pertinente, Imraldi è disponibile soltanto sotto forma di siringa preriempita e penna preriempita da 40 mg

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene di solito ottenuta entro 12 settimane di trattamento. In un paziente che non risponde entro questo periodo di tempo, la continuazione della terapia deve essere riconsiderata.
Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei pazienti di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

Artrite associata ad entesite

La dose raccomandata di Imraldi nei pazienti con artrite associata ad entesite, dai 6 anni in poi, è basata sul peso corporeo (Tabella 2). Imraldi è somministrato a settimane alterne attraverso iniezione sottocutanea.

Tabella 2. Dose di Imraldi per Pazienti con Artrite Associata ad Entesite

Peso del Paziente	Schema Posologico
15 kg fino a < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

- Non pertinente, Imraldi è disponibile soltanto sotto forma di siringa preriempita e penna preriempita da 40 mg

Adalimumab non è stato studiato nei pazienti di età inferiore ai 6 anni con artrite associata ad entesite.

Psoriasi a placche pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose raccomandata di Imraldi per pazienti con psoriasi a placche dai 4 ai 17 anni di età è basata sul peso corporeo (Tabella 3). Imraldi è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

Tabella 3. Dose di Imraldi per Pazienti Pediatrici con Psoriasi a Placche

Peso del Paziente	Schema Posologico
15 kg fino a < 30 kg	-
≥ 30 kg	Dose iniziale di 40 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale

- Non pertinente, Imraldi è disponibile soltanto sotto forma di siringa preriempita e penna preriempita da 40 mg

Il proseguimento della terapia oltre le 16 settimane dovrebbe essere attentamente valutato in pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

Laddove sia indicato il ri-trattamento con Imraldi, occorre seguire le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

La sicurezza di adalimumab nei pazienti pediatrici con psoriasi a placche è stata valutata per un periodo medio di 13 mesi.

Questo prodotto non può essere somministrato a pazienti sopra i 4 anni d'età ma con peso corporeo inferiore a 30 kg. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di adalimumab nei bambini di età inferiore a 4 anni per questa indicazione.

Idrosadenite suppurativa negli adolescenti (dai 12 anni d'età, che pesano almeno 30 kg)

Non vi sono studi clinici con adalimumab in pazienti adolescenti con IS. La posologia di adalimumab per questi pazienti è stata determinata in base a modelli e simulazioni farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Imraldi è di 80 mg alla settimana 0, seguiti da 40 mg a settimane alterne iniziando dalla settimana 1, tramite iniezione sottocutanea.

In pazienti adolescenti con una risposta inadeguata a 40 mg di Imraldi settimane alterne, può essere preso in considerazione un incremento del dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Se necessario, la somministrazione di antibiotici può proseguire durante il trattamento con Imraldi. Si raccomanda l'uso quotidiano di un lavaggio antisettico topico delle lesioni da IS durante il trattamento con Imraldi.

La prosecuzione della terapia oltre le 12 settimane deve essere attentamente considerata in un paziente che fino a quel momento non presenta alcun miglioramento.

In caso di interruzione del trattamento, Imraldi può essere ripreso come indicato.

Il beneficio e il rischio della prosecuzione del trattamento a lungo termine devono essere valutati periodicamente (vedere i dati sugli adulti nel paragrafo 5.1).

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di adalimumab nei bambini di età inferiore a 12 anni per questa indicazione.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose raccomandata di Imraldi per pazienti con malattia di Crohn di età compresa tra 6 e 17 anni è basata sul peso corporeo (Tabella 4). Imraldi è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

Tabella 4. Dose di Imraldi per Pazienti Pediatrici con malattia di Crohn

Peso del Paziente	Dose di Induzione	Dose di Mantenimento a partire dalla settimana 4
< 40 kg	-	-
≥ 40 kg	• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2 Nel caso sia necessaria una risposta più rapida alla terapia, con la consapevolezza che il rischio di eventi avversi possa aumentare con l'utilizzo della dose di induzione più alta, può essere somministrata la seguente dose: • 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2	40 mg a settimane alterne

- Non pertinente, Imraldi è disponibile soltanto sotto forma di siringa preriempita e penna preriempita da 40 mg

Pazienti che manifestano una risposta insufficiente possono beneficiare di un incremento del dosaggio:

- < 40 kg: Non pertinente, Imraldi è disponibile soltanto sotto forma di siringa preriempita e penna preriempita da 40 mg
- ≥ 40 kg: 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne

La continuazione della terapia deve essere attentamente considerata in un soggetto che non risponde alla settimana 12.

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni per questa indicazione.

Colite ulcerosa pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab nei bambini di età 4-17 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati. Non c'è un uso rilevante di Imraldi nei bambini di età inferiore ai 4 anni per questa indicazione.

Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante

Non c'è un uso rilevante di adalimumab nella popolazione pediatrica per le indicazioni di spondilite anchilosante e artrite psoriasica.

Uveite pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab nei bambini di età compresa tra i 2 e i 17 anni non è stata ancora stabilita. Non sono disponibili dati.

<u>Modo di somministrazione</u>

Imraldi è somministrato per iniezione sottocutanea. Istruzioni complete per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Per la somministrazione della dose piena di 40 mg sono disponibili una siringa preriempita e una penna preriempita da 40 mg.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tubercolosi attiva o altre gravi infezioni come sepsi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA) (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome ed il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

I pazienti in trattamento con antagonisti del TNF sono più suscettibili alle infezioni gravi. Una funzione polmonare compromessa può aumentare il rischio di sviluppare infezioni.
I pazienti devono pertanto essere attentamente esaminati per la valutazione di infezioni, compresa la tubercolosi, prima, durante e dopo il trattamento con Imraldi. Poichè l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

La terapia con Imraldi non va iniziata in pazienti con infezioni attive, incluse le infezioni croniche o localizzate, fino a che queste non siano sotto controllo. In pazienti che sono stati esposti alla tubercolosi ed in pazienti che hanno viaggiato in aree ad alto rischio di tubercolosi o di micosi endemiche, quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi, il rischio ed i benefici del trattamento con Imraldi devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere *Altre infezioni opportunistiche*).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Imraldi devono essere attentamente seguiti ed essere sottoposti ad una completa valutazione diagnostica. In caso di insorgenza di una nuova infezione grave o di sepsi, la somministrazione di Imraldi deve essere interrotta e deve essere istituita una idonea terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non sia sotto controllo. I medici devono porre cautela nell'usare Imraldi in pazienti con storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

Infezioni gravi

Sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa sepsi, causata da batteri, micobatteri, funghi invasivi, parassiti, virus o altre infezioni opportunistiche, quali listeriosi, legionellosi e pneumocistosi in pazienti trattati con adalimumab.

Altre infezioni gravi osservate nel corso di studi clinici includono polmonite, pielonefrite, artrite settica e setticemia. Sono stati riportati casi di ospedalizzazione o di eventi fatali associati alle infezioni.

Tubercolosi

È stata riportata tubercolosi, inclusa riattivazione e nuova manifestazione di tubercolosi, in pazienti che utilizzano adalimumab. Sono stati riportati casi di tubercolosi polmonare ed extra-polmonare (ovvero disseminata).

Prima di iniziare la terapia con Imraldi, tutti i pazienti devono essere esaminati per valutare la presenza di tubercolosi attiva o inattiva ("latente"). Tale valutazione deve includere un'anamnesi clinica dettagliata dei pazienti con una storia pregressa di tubercolosi o eventuali contatti con persone affette da tubercolosi attiva, e con precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. Devono essere eseguiti appropriati esami di screening (ovvero il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia toracica) in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). Si raccomanda che l'esecuzione e i risultati di tali test vengano registrati nella scheda di allerta del paziente. I medici

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

devono porre attenzione al rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

Se si diagnostica una tubercolosi attiva, la terapia con Imraldi non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

In tutte le situazioni di seguito descritte è opportuno effettuare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio della terapia.

Se si sospetta una tubercolosi latente, è consigliabile consultare un medico specializzato nel trattamento della tubercolosi.

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con Imraldi deve essere istituito il trattamento di profilassi anti-tubercolare in accordo alle raccomandazioni locali.

L'istituzione di un trattamento di profilassi anti-tubercolare deve essere presa in considerazione anche prima di iniziare il trattamento con Imraldi in pazienti con diversi o significativi fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi e in quei pazienti che all'anamnesi presentano una storia personale di tubercolosi latente o attiva nei quali non sia possibile confermare se il ciclo di trattamento cui sono stati sottoposti sia risultato adeguato.

Nonostante il trattamento di profilassi per la tubercolosi, si sono verificati casi di riattivazione di tubercolosi in pazienti trattati con adalimumab. Nel corso del trattamento con adalimumab, alcuni pazienti trattati con successo per la tubercolosi attiva hanno manifestato nuovamente la comparsa di tubercolosi.

I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico se, durante o dopo la terapia con Imraldi, si manifestano segni/sintomi indicativi di possibile infezione tubercolare (per es. tosse persistente, deperimento, perdita di peso, febbre moderata, svogliatezza).

Altre infezioni opportunistiche

In pazienti che hanno assunto adalimumab sono stati osservati casi di infezioni opportunistiche, incluse infezioni fungine invasive. Queste infezioni non sono state correttamente diagnosticate in pazienti che assumevano antagonisti del TNF e ciò ha comportato un ritardo nel trattamento appropriato, talvolta con esito fatale.

In pazienti che sviluppano segni e sintomi quali febbre, malessere, perdita di peso, sudorazione, tosse, dispnea e/o infiltrato polmonare o altre malattie sistemiche gravi con o senza shock concomitante si deve sospettare un'infezione fungina invasiva e deve essere prontamente interrotta la somministrazione di Imraldi. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti dovrebbero essere effettuate consultando un medico specializzato nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

Riattivazione dell'Epatite B

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B (ad es. antigene di superficie positivo). Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con Imraldi, i pazienti devono essere testati per l'infezione da virus dell'epatite B. Si raccomanda la consultazione di un medico con esperienza nel trattamento dell'epatite B per quei pazienti che risultano positivi al test per l'epatite B.

I portatori del virus dell'epatite B che necessitano di un trattamento con Imraldi devono essere attentamente monitorati allo scopo di rilevare la comparsa dei segni e sintomi dell'infezione attiva da virus dell'epatite B non solo nel corso di tutta la terapia, ma anche durante i mesi successivi alla sospensione della terapia. Non sono disponibili dati adeguati derivanti dal trattamento di pazienti portatori del virus dell'epatite B, sottoposti a terapia anti-virale al fine di evitare la riattivazione del

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

virus dell'epatite B, in concomitanza con la terapia con antagonisti del TNF. Nei pazienti che sviluppano una riattivazione del virus dell'epatite B, la somministrazione di Imraldi deve essere interrotta e deve essere istituita un'efficace terapia anti-virale accompagnata da un adeguato trattamento di supporto.

Eventi neurologici

I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barrè. Deve essere usata cautela nell'uso di Imraldi in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Imraldi deve essere presa in considerazione nel caso in cui si sviluppi una qualsiasi di queste patologie. Sussiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. La valutazione neurologica deve essere effettuata sui pazienti con uveite intermedia non infettiva prima di iniziare la terapia con Imraldi e a intervalli regolari durante il trattamento al fine di valutare le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale pregresse o in fase di sviluppo.

Reazioni allergiche

Nel corso degli studi clinici, le reazioni allergiche gravi associate con adalimumab sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con adalimumab durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di adalimumab. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Imraldi deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

In uno studio su 64 pazienti con artrite reumatoide, sottoposti a trattamento con adalimumab, non è stata evidenziata alcuna inibizione dell'ipersensibilità ritardata, nè riduzione dei livelli delle immunoglobuline o cambiamenti nel numero dei linfociti T, B, delle cellule NK, dei monociti/macrofagi e dei neutrofili.

Neoplasie e malattie linfoproliferative

Nelle sezioni controllate degli studi clinici con farmaci anti-TNF, sono stati osservati più casi di neoplasie, incluso linfoma, nei pazienti riceventi un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari. In studi postmarketing, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista-TNF. C'è un maggiore aumento del rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata, una patologia infiammatoria che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

Casi di tumori, alcuni fatali, sono stati riportati in bambini, adolescenti e adulti di giovane età (fino all'età di 22 anni) trattati con agenti antagonisti del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni), compreso l'adalimumab, negli studi postmarketing. Circa metà dei casi sono stati linfomi. Gli altri casi hanno rappresentato una molteplicità di differenti tumori e hanno incluso rari tumori solitamente associati con immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio per lo sviluppo di tumori in bambini ed adolescenti trattati con antagonisti del TNF.

Nei pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati rari casi postmarketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono manifestati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dalla combinazione di

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

azatioprina o 6-mercaptopurina e adalimumab. Nei pazienti trattati con Imraldi non può essere escluso il rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T (vedere paragrafo 4.8).

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con anamnesi positiva per neoplasie o su pazienti nei quali il trattamento con adalimumab è continuato dopo lo sviluppo di neoplasia. Pertanto, il trattamento con adalimumab in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con Imraldi, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o i soggetti affetti da psoriasi che presentano storia clinica di trattamento con PUVA, devono essere esaminati per valutare la presenza di un eventuale tumore della pelle non melanotico. Nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso adalimumab, sono stati anche riportati melanoma e carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio clinico esplorativo sulla valutazione dell'uso di un altro agente antagonista del TNF, infliximab, in pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) da moderata a grave, furono riportate, nei pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti controllo, più neoplasie, soprattutto al polmone o alla testa ed al collo. Tutti i pazienti avevano una storia di grandi fumatori.
Pertanto, deve essere usata cautela quando si utilizza qualsiasi antagonista-TNF in pazienti affetti da COPD, così come in pazienti con aumentato rischio di neoplasia dovuta al fumo eccessivo.

In base ai dati attuali non è noto se il trattamento con adalimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o cancro del colon. Tutti i pazienti affetti da colite ulcerosa che sono ad aumentato rischio di displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti affetti da colite ulcerosa da lunga data o da colangite sclerosante primaria), o che hanno avuto una precedente anamnesi di displasia o di carcinoma al colon devono essere sottoposti a screening regolari per displasia prima della terapia e durante tutto il corso della malattia. Questa valutazione deve includere colonscopie e biopsie in base alle raccomandazioni locali.

Reazioni a carico del sistema emopoietico

In seguito all'uso di farmaci anti-TNF, sono stati segnalati rari casi di pancitopenia, tra cui la comparsa di anemia aplastica. Nei pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, sono stati segnalati eventi avversi a carico del sistema emopoietico, tra cui citopenie significative dal punto di vista medico (per esempio, trombocitopenia, leucopenia). Durante il trattamento con Imraldi tutti i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico per ottenere adeguata assistenza nel caso in cui si manifestino segni e sintomi che suggeriscano la presenza di discrasia ematica (per esempio, febbre persistente, ecchimosi, emorragia, pallore). Nel caso di pazienti che presentino confermate significative alterazioni a carico del sistema emopoietico, si deve prendere in considerazione la necessità di interrompere la terapia a base di Imraldi.

Vaccinazioni

Risposte anticorpali simili al vaccino standard 23-valente pneumococcico ed al vaccino trivalente per il virus dell'influenza sono state osservate in uno studio condotto su 226 soggetti adulti affetti da artrite reumatoide che sono stati trattati con adalimumab o con placebo. Non ci sono dati disponibili sulla trasmissione secondaria di infezione da vaccini vivi in pazienti che stanno assumendo adalimumab.

Nei pazienti pediatrici, prima di iniziare la terapia a base di adalimumab si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.

Pazienti trattati con adalimumab possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi. La somministrazione di vaccini vivi a bambini esposti ad adalimumab nell'utero non è raccomandata per 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Insufficienza cardiaca congestizia

In uno studio clinico con un altro farmaco anti-TNF sono stati osservati il peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia e l'aumento di mortalità ad essa correlata. Anche in pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. Imraldi deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). Imraldi è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Imraldi deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Processi autoimmuni

Il trattamento con Imraldi può indurre la formazione di anticorpi autoimmuni. Non è noto l'impatto del trattamento a lungo termine con adalimumab sullo sviluppo di malattie autoimmuni. Se un paziente sviluppa sintomi indicativi di sindrome lupus-like a seguito di trattamento con Imraldi e risulta positivo per gli anticorpi contro il DNA a doppia catena, non deve essere somministrato un ulteriore trattamento con Imraldi (vedere paragrafo 4.8).

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia combinata con anakinra ed un altro farmaco anti-TNF, etanercept, sono state osservate infezioni gravi senza alcun beneficio clinico rispetto ad etanercept in monoterapia. Considerata la tipologia degli eventi avversi osservati con la combinazione di anakinra ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito alla combinazione di anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, la combinazione di adalimumab con anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di adalimumab con altri DMARD biologici (per es. anakinra e abatacept) o altri antagonisti del TNF non è raccomandata sulla base di un possibile aumento del rischio di infezioni, incluse infezioni gravi e altre potenziali interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.5).

Interventi chirurgici

Nei pazienti trattati con adalimumab c'è un'esperienza limitata, relativa alla sicurezza di procedure chirurgiche. Nel caso in cui si pianifichi un intervento chirurgico si deve considerare la lunga emivita di adalimumab. Un paziente che dovesse essere sottoposto ad intervento chirurgico, durante il trattamento con Imraldi, deve essere attentamente seguito per lo sviluppo di infezioni, nel qual caso andrebbero intraprese opportune azioni. C'è un'esperienza limitata per quanto riguarda la sicurezza in pazienti sottoposti ad interventi di artroplastica in corso di trattamento con adalimumab.

Ostruzione dell'intestino tenue

La mancata risposta al trattamento per la malattia di Crohn può indicare la presenza di stenosi rigida fibrotica che può richiedere un intervento chirurgico. I dati disponibili suggeriscono che adalimumab non peggiora o causa stenosi.

Anziani

La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti di età superiore ai 65 anni (3,7 %) trattati con adalimumab è stata superiore rispetto a quelli di età inferiore ai 65 anni (1,5 %). Alcuni di questi hanno avuto un esito fatale. Particolare attenzione per quanto riguarda il rischio di infezione deve essere prestata nel trattamento dei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 20 mg di sorbitolo per siringa preriempita/penna preriempita. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Inoltre, questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,8 ml, cioè è praticamente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La terapia con adalimumab è stata studiata in monoterapia e in combinazione con metotressato in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica. Quando adalimumab è stato somministrato in combinazione con metotressato la formazione di anticorpi è stata inferiore rispetto alla monoterapia. La somministrazione di adalimumab senza il metotressato ha determinato un aumento della formazione di anticorpi, un aumento della clearance ed una riduzione dell'efficacia di adalimumab (vedere paragrafo 5.1).

La combinazione di Imraldi e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

La combinazione di Imraldi e abatacept non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamentocon Imraldi.

Gravidanza

Per adalimumab sono disponibili dati clinici limitati su gravidanze esposte.

In uno studio di tossicologia dello sviluppo condotto su scimmie, non è stata riscontrata tossicità nella madre, nè embriotossicità o teratogenicità. Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità postnatale di adalimumab (vedere paragrafo 5.3).

A causa dell'inibizione del TNFα, la somministrazione di adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. La somministrazione di adalimumab non è, pertanto, consigliata in gravidanza.

Adalimumab può attraversare la placenta e raggiungere il siero dei bambini nati da madri trattate con adalimumab durante la gravidanza. Di conseguenza, questi bambini sono soggetti ad un maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a bambini esposti ad adalimumab nell'utero non è raccomandata per 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se adalimumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione.

Comunque, poiché le immunoglobuline umane sono escrete nel latte, le donne non devono allattare al seno per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con adalimumab.

Fertilità

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non sono disponibili dati preclinici sugli effetti di adalimumab sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Imraldi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di Imraldi si possono verificare vertigini e disturbi della vista (vedere paragrafo 4.8).

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adalimumab è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici principali controllati e in aperto per un periodo fino a 60 mesi o superiore. Tali studi sono stati effettuati su pazienti affetti da artrite reumatoide ad insorgenza precoce e di lunga durata, artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), così come su pazienti affetti da spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA), artrite psoriasica, malattia di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi, idrosadenite suppurativa e uveite. Gli studi registrativi controllati sono stati condotti su 6.089 pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab e su 3.801 pazienti cui è stato somministrato placebo o un comparatore attivo durante il periodo di controllo.

La percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi durante la fase in doppio cieco, controllata, degli studi registrativi è stata del 5,9 % per i pazienti che hanno assunto adalimumab e del 5,4 % per i pazienti trattati con il controllo.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono infezioni (quali rinofaringiti, infezione delle alte vie respiratorie e sinusite), reazioni al sito di somministrazione (eritema, prurito, emorragia, dolore o tumefazione), cefalea e dolore muscoloscheletrico.

Sono state riportate reazioni avverse gravi per adalimumab. I farmaci anti-TNF, come adalimumab, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro.

A seguito della somministrazione di adalimumab, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali (inclusi casi di sepsi, infezioni opportunistiche e TBC), riattivazione dell'infezione da HBV e vari tipi di tumori maligni (inclusi casi di leucemia, linfomi e linfoma epato-splenico a cellule T-HSTCL).

Sono state inoltre riportate gravi reazioni ematologiche, neurologiche e autoimmuni. Queste ultime includono rari casi di pancitopenia, anemia aplastica, eventi di demielinizzazione centrale e periferica e casi di lupus, condizioni lupus-correlate e sindrome di Stevens-Johnson.

Popolazione pediatrica

In generale, gli eventi avversi nei pazienti pediatrici sono risultati simili a quelli riscontrati nei pazienti adulti sia in termini di frequenza che di tipologia.

Tabella dell'elenco delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post marketing riportati nella Tabella 5 ed è classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥ 1/1.000, <1/100), raro (≥ 1/10.000, <1/1.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. È stata inclusa la frequenza più elevata osservata tra le varie indicazioni. Nella colonna Classificazione per sistemi ed organi (CSO) compare un asterisco (*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 5
Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni*	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (tra cui infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, polmonite, sinusite, faringite, rinofaringite e polmonite da herpes virus)
	Comune	Infezioni sistemiche (tra cui sepsi, candidosi ed influenza), infezioni intestinali (tra cui gastroenterite virale), infezioni della pelle e dei tessuti molli (tra cui paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni dell'orecchio, infezioni del cavo orale (tra cui herpes simplex, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefriti), infezioni fungine, infezioni articolari
	Non comune	Infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite[1)]
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), neoplasia benigna
	Non comune	Linfoma**, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raro	Leucemia[1)]
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T [1)], Carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle)[1)]
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	Leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	Ipersensibilità, allergie (tra cui allergia stagionale)
	Non comune	Sarcoidosi[1)], vasculite
	Raro	Anafilassi[1)]
Disturbi del	Molto comune	Iperlipidemia

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipokaliemia, iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesie (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	Accidente cerebrovascolare[1)], tremore, neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (e.s. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré) [1)]
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi visivi, congiuntivite, blefarite, edema periorbitale
	Non comune	Diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Perdita dell'udito, tinnito
Patologie cardiache*	Comune	Tachicardia
	Non comune	Infarto del miocardio[1)], aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, vampate, ematoma
	Non comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare[1),] interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, versamento pleurico[1)]
	Raro	Fibrosi polmonare[1)]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome sicca
	Non comune	Pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale[1)]
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina
	Raro	Epatite riattivazione epatite B [1)], epatite autoimmune [1)]
	Non nota	Insufficienza epatica [1)]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo)
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolare palmoplantare) [1)], orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia[1)], prurito
	Non comune	Sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	Eritema multiforme[1)], sindrome di Stevens-Johnson[1)], angioedema[1)], vasculite cutanea[1)]
	Non nota	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite[1)]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi lupus eritematoso sistemico
	Raro	Sindrome simile al lupus[1)]
Patologie renali e urinarie	Comune	Compromissione renale, ematuria
	Non comune	Nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)
	Comune	Dolore toracico, edema, piressia[1)]
	Non comune	Infiammazione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi del sangue e della coagulazione (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi antiDNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Difficoltà di cicatrizzazione

* sono presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8
** tra cui studi di estensione in aperto
[1)] tra cui dati proveninenti da segnalazioni spontanee

Idrosadenite Suppurativa

Il profilo di sicurezza di adalimumab utilizzato ogni settimana nei pazienti con Idrosadenite Suppurativa (HS) è simile al profilo di sicurezza noto di adalimumab.

Uveite

Il profilo di sicurezza nei pazienti affetti da uveite trattati con adalimumab a settimane alterne è coerente con il profilo di sicurezza noto di adalimumab.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni nel sito di iniezione

Negli studi clinici registrativi controllati su adulti e bambini, il 12,9 % dei pazienti trattati con adalimumab ha manifestato reazioni nel sito d'iniezione (eritema e/o prurito, emorragia, dolore o edema), contro il 7,2 % dei pazienti trattati con placebo o con controllo attivo. Le reazioni nel sito d'iniezione non hanno richiesto generalmente la sospensione del farmaco.

Infezioni

Negli studi clinici registrativi controllati su adulti e bambini, il tasso d'infezione è stato di 1,51 per paziente/anno nel gruppo trattato con adalimumab e di 1,46 per paziente/anno nel gruppo trattato con placebo e con controllo attivo. Le infezioni sono state rappresentate principalmente da rinofaringiti, infezioni delle vie respiratorie superiori e sinusite. La maggior parte dei pazienti ha continuato ad assumere adalimumab dopo la remissione dell'infezione.

L'incidenza di infezioni gravi è stata di 0,04 per paziente/anno nel gruppo trattato con adalimumab e di 0,03 per paziente/anno in quello trattato con placebo e con controllo attivo.

Nel corso degli studi controllati e in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e infezioni opportunistiche invasive (per esempio, da istoplasmosi disseminata o extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidosi, aspergillosi e listeriosi). La maggior parte dei casi di tubercolosi si è verificata nel corso dei primi otto mesi dall'inizio della terapia e possono essere interpretati come una recrudescenza della malattia latente.

Neoplasie e malattie linfoproliferative

Nel corso di studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

osservate neoplasie maligne nei 249 pazienti pediatrici con un'esposizione di 655,6 anni/paziente. In aggiunta non sono state osservate neoplasie maligne nei 192 pazienti pediatrici con una esposizione di 498,1 anni/paziente durante studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 77 pazienti con un'esposizione di 80,0 anni/paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con adalimumab della durata di almeno 12 settimane in pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, sono stati osservati con un tasso (95 % di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni/paziente fra 5.291 pazienti trattati con adalimumab verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni/paziente su 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95 % di intervallo di confidenza) dei carcinomi cutanei non melanotici è stato di 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo. Di questi carcinomi cutanei, carcinomi a cellule squamose si sono verificati con tassi (95 % di intervallo di confidenza) di 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo. Il tasso (95 % di intervallo di confidenza) di linfomi è stato di 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinati parti di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con una durata media di circa 3,3 anni includendo 6.427 pazienti e più di 26.439 pazienti/anno di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è di circa 8.5 per 1.000 anni/paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è di circa 9,6 per 1.000 anni/paziente e il tasso osservato di linfomi è di circa 1,3 per 1.000 anni/paziente.

In una esperienza post-marketing dal gennaio 2003 a dicembre 2010, principalmente in pazienti affetti da artrite reumatoide, il tasso riportato di neoplasie è di circa 2,7 per 1.000 anni trattamento/paziente. I tassi riportati rispettivamente per carcinomi cutanei non melanotici e linfomi sono di circa 0,2 e 0,3 per 1.000 anni trattamento/paziente (vedere paragrafo 4.4).

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati rari casi di linfoma epatosplenico a cellule T nei pazienti trattati con adalimumab (vedere paragrafo 4.4).

Autoanticorpi

Nel corso di studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, in varie occasioni, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9 % dei pazienti trattati con adalimumab e l'8,1 % dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo all'arruolamento, ha presentato valori positivi alla ventiquattresima settimana. Due pazienti su 3.441 trattati con adalimumab nel corso di tutti gli studi condotti sull'artrite reumatoide e sull'artrite psoriasica hanno manifestato segni clinici che indicavano l'inizio di una sindrome simile al lupus. I pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite da lupus o sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Eventi epato-biliari

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica con una durata del periodo di controllo che va da 4 a 104 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nel 3.7 % dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1.6 % dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che avevano da 4 a 17 anni di età e in pazienti con artrite associata ad entesite, dai 6 ai

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

17 anni di età, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 6.1 % dei pazienti trattati con adalimumab e nel 1.3 % dei pazienti trattati con il farmaco di controllo. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi ALT si sono verificati con l'uso concomitante di metotressato. Non si sono verificati aumenti delle transaminasi ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e < 4 anni.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa con un periodo di controllo che va da 4 a 52 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nello 0.9 % dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0.9 % dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di adalimumab, in pazienti con malattia di Chron in età pediatrica, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia dei due regimi posologici aggiustati per il peso corporeo per la terapia di mantenimento che segue la terapia di induzione aggiustata per il peso fino a 52 settimane, sono stati trovati livelli di ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità nel 2,6 % (5/192) dei pazienti di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori basali.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con Psoriasi a placche con una durata del periodo di controllo che va da 12 a 24 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nell'1.8 % dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1.8 % dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di adalimumab in pazienti pediatrici con psoriasi a placche non si è verificato alcun aumento dei livelli di ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità.

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2, seguiti da 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4) in pazienti con Iidrosadenite Suppurativa, con una durata del periodo di controllo tra 12 e 16 settimane, aumenti dei livelli di ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nello 0.3 % dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0.6 % dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla settimana 1) in pazienti adulti con uveite fino a 80 settimane con un'esposizione mediana rispettivamente di 166,5 giorni nei pazienti trattati con adalimumab e di 105,0 giorni nei pazienti trattati con il controllo, aumenti dei livelli di ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 2,4 % dei pazienti trattati con adalimumab e nel 2,4 % dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi erano asintomatici e nella maggior parte dei casi gli innalzamenti erano transitori e si sono risolti nel corso del trattamento. Tuttavia, in pazienti trattati con adalimumab, sono stati riportati anche casi post-marketing di insufficienza epatica come pure di disordini epatici meno gravi che possono precedere l'insufficienza epatica, come l'epatite, inclusa l'epatite autoimmune.

Trattamento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

Negli studi sulla malattia di Crohn negli adulti, con la combinazione di adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a adalimumab da solo

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Non è stata osservata tossicità legata al dosaggio durante gli studi clinici. La dose più elevata valutata è stata quella costituita da dosi multiple di 10 mg/kg per via endovenosa; tale dose risulta equivalente a circa 15 volte la dose raccomandata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori del Fattore di Necrosi Tumorale alfa (TNF-α). Codice ATC: L04AB04

Imraldi è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Meccanismo d'azione

Adalimumab si lega selettivamente al TNF e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori del TNF di membrana cellulare, p55 e p75.

Adalimumab modula anche le risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF, inclusi i cambiamenti dei livelli delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1 con un IC_{50} di 0,1-0,2 nM).

Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con adalimumab, si è osservata una rapida diminuzione delle proteine di fase acuta, indici di infiammazione (proteina C reattiva -PCR, velocità di eritrosedimentazione -VES) e delle citochine sieriche (IL-6) nei pazienti con artrite reumatoide rispetto al valore basale. Anche i livelli sierici delle metalloproteinasi della matrice (MMP-1 e MMP-3), coinvolte nel rimodellamento tissutale responsabile della distruzione della cartilagine, erano diminuiti in seguito alla somministrazione di adalimumab. I pazienti trattati con adalimumab hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni emato-chimici dell'infiammazione cronica.

Dopo trattamento con adalimumab, in pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare, da malattina di Crohn, colite ulcerosa e Idrosadenite Suppurativa è stata anche osservata una rapida diminuzione dei livelli di PCR (proteina C reattiva). Nei pazienti affetti dalla malattia di Crohn, è stata osservata una riduzione del numero di cellule che esprimono i marcatori infiammatori nel colon compresa una significativa riduzione dell'espressione del TNFα. Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

Adalimumab è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di adalimumab sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco e ben controllati. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamento per un periodo fino a 120 mesi.

Lo studio AR I è stato condotto su 271 pazienti di età ≥ 18 anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD incluso il metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg (10 mg se intolleranti al metotressato) a settimana e la cui dose di metotressato è rimasta costante a 10-25 mg a settimana. Adalimumab 20, 40 o 80 mg o placebo sono stati somministrati a settimane alterne per 24 settimane.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nello studio AR II sono stati studiati 544 pazienti di età ≥ 18 anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di adalimumab attraverso iniezione sottocutanea ogni due settimane con placebo a settimane alterne, o ogni settimana per 26 settimane; il placebo è stato somministrato ogni settimana per la stessa durata. Non è stato consentito l'uso di altri DMARD.

Allo studio AR III hanno partecipato 619 pazienti, di età ≥ 18 anni, con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo con inadeguata risposta alla terapia con metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg, o intolleranti a 10 mg di metotressato ogni settimana. In questo studio sono stati costituiti 3 gruppi. Il primo ha ricevuto iniezioni di placebo ogni settimana per 52 settimane. Il secondo ha ricevuto 20 mg di adalimumab a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di adalimumab ogni due settimane e iniezioni di placebo a settimane alterne. Al completamento delle prime 52 settimane, 457 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab/MTX è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

Lo studio AR IV ha valutato in primo luogo la sicurezza in 636 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo e con età ≥ 18 anni. La popolazione studiata era costituita sia da pazienti mai trattati con DMARD, sia da pazienti che avevano continuato la terapia anti-reumatica preesistente a condizione che questa fosse stabile da un minimo di 28 giorni. Queste terapie includono metotressato, leflunomide, idrossiclorochina, sulfasalazina e/o sali d'oro. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg di adalimumab o placebo ogni due settimane per 24 settimane.

Lo studio AR V ha valutato 799 pazienti adulti mai trattati in precedenza con metotressato ed affetti da artrite reumatoide precoce attiva di grado da moderato a severo (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di adalimumab somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di adalimumab somministrato in monoterapia a settimane alterne e di metotressato in monoterapia nella riduzione dei segni e sintomi di malattia e dell'indice di progressione del danno articolare causato dall'artrite reumatoide per 104 settimane. Al completamento delle prime 104 settimane, 497 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

L'obiettivo primario degli studi AR I, II, III, e secondario dello studio AR IV, era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 20 alla settimana 24 o 26. L'obiettivo primario dello studio AR V era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 50 alla settimana 52. Inoltre, gli studi AR III e V avevano l'obiettivo principale di dimostrare l'inibizione della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'obiettivo primario di dimostrare il miglioramento della qualità di vita.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con adalimumab che hanno raggiunto risposte ACR 20, 50 e 70 erano sovrapponibili negli studi AR I, II e III. I risultati relativi al trattamento con 40 mg ogni due settimane sono riassunti nella Tabella 6.

Tabella 6
Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo
(percentuale di pazienti)

Risposta	**studio AR I[a]****		**studio AR II[a]****		**studio AR III[a]****	
	Placebo/ MTX[c] N = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] N= 63	Placebo N = 110	Adalimumab[b] N = 113	Placebo/ MTX[c] N = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] N = 207
ACR 20						
6 mesi	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesi	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesi	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesi	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesi	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesi	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

[a] studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane
[b] 40 mg di adalimumab somministrato ogni due settimane
[c] MTX = metotressato
**p < 0,01, adalimumab *versus* placebo
- Non pertinente

Negli studi AR I-IV, tutti i parametri valutati per la definizione della risposta ACR (numero di articolazioni dolenti e tumefatte, valutazione dell'attività di malattia da parte del medico e del paziente, valutazione del dolore da parte del paziente, indice di disabilità - HAQ) e i valori di PCR (mg/dl) sono significativamente migliorati a 24 o 26 settimane rispetto al placebo. Nello studio AR III, tali miglioramenti si sono mantenuti nell'arco di 52 settimane.

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR III, la maggior parte dei pazienti che hanno avuto una risposta ACR hanno mantenuto la risposta quando hanno continuato il trattamento per 10 anni. Su un totale di 207 pazienti che sono stati randomizzati a adalimumab 40 mg a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 5 anni. Di questi, 86 pazienti (75,4 %) hanno avuto risposte ACR 20; 72 pazienti (63,2 %) hanno avuto risposte ACR 50; e 41 pazienti (36 %) hanno avuto risposte ACR 70. Su un totale di 207 pazienti, 81 hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 10 anni. Di questi, 64 pazienti (79,0 %) hanno avuto risposte ACR 20; 56 pazienti (69,1 %) hanno avuto risposte ACR 50; e 43 pazienti (53,1 %) hanno avuto risposte ACR 70.

Nello studio AR IV, la risposta ACR 20 di pazienti trattati con adalimumab, in combinazione con la terapia convenzionale, è stata significativamente migliore dal punto di vista statistico rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a farmaci tradizionali (p < 0,001).

Negli studi AR I-IV, i pazienti trattati con adalimumab hanno raggiunto risposte ACR 20 e 50 in percentuali significativamente superiori dal punto di vista statistico rispetto al placebo già entro 1 2 settimane dall'inizio del trattamento.

Nello studio AR V, nei pazienti affetti da artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia associata adalimumab/metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

metotressato ed alla monoterapia con adalimumab alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere Tabella 7).

Tabella 7
Risposte ACR nello studio AR V
(percentuale di pazienti)

Risposta	MTX N = 257	Adalimumab N = 274	Adalimumab/ MTX N = 268	Valore p[a]	Valore p[b]	Valore p[c]
ACR 20						
Settimana 52	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
Settimana 104	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Settimana 52	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
Settimana 104	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Settimana 52	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
Settimana 104	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.
[b] il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con adalimumab e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney
[c] il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con adalimumab e la monoterapia con metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, il tasso di risposta ACR è stato mantenuto quando il trattamento è stato continuato fino a 10 anni. Dei 542 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di adalimumab a settimane alterne, 170 pazienti hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 10 anni. Di questi, 154 pazienti (90,6 %) hanno avuto risposte ACR 20; 127 pazienti (74,7 %) hanno avuto risposte ACR 50; e 102 pazienti (60,0 %) hanno avuto risposte ACR 70.

Alla settimana 52, il 42,9 % dei pazienti che era stato sottoposto a terapia associata con adalimumab/metotressato ha raggiunto la remissione clinica (DAS28 < 2,6) rispetto al 20,6 % dei pazienti trattato con metotressato in monoterapia ed al 23,4 % dei pazienti che aveva ricevuto adalimumab in monoterapia. La terapia associata adalimumab/metotressato si è rivelata superiore dal punto di vista clinico e statistico alle monoterapie con metotressato ($p < 0,001$) e adalimumab ($p < 0,001$) nel determinare una riduzione dell'attività di malattia in pazienti in cui era stata di recente diagnosticata artrite reumatoide di grado da moderato a severo. La risposta ottenuta nei due gruppi in monoterapia è stata simile ($p = 0,447$). Dei 342 pazienti che erano stati inizialmente randomizzati alla somministrazione di adalimumab in monoterapia o alla terapia associata adalimumab/metotressato e che erano stati arruolati nella fase di estensione in aperto dello studio, 171 hanno completato i 10 anni di trattamento con adalimumab. Di questi, è stato riportato che 109 pazienti (63,7 %) erano in remissione a 10 anni.

Risposta radiologica

Nello studio AR III, in cui i pazienti trattati con adalimumab avevano una durata media di malattia di circa 11 anni, il danno strutturale è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (Total Sharp Score TSS) e dei relativi componenti, gli indici di erosione e di riduzione della rima articolare (Joint Space Narrowing, JSN). I pazienti trattati con adalimumab/MTX hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo MTX, a 6 e 12 mesi (vedere Tabella 8).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale si mantiene per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Tra questi, 48 pazienti non hanno mostrato progressione del danno strutturale definita attraverso una modifica del mTSS di 0,5 o meno rispetto al valore basale. A 10 anni, 79 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Di questi, 40 pazienti non hanno dimostrato una progressione del danno strutturale definito da un cambiamento del mTSS di 0,5 o minore dal valore basale.

Tabella 8
Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III

	Placebo/MTX[a]	**Adalimumab/MTX 40 mg a settimane alterne**	**Placebo/MTX-Adalimumab/MTX (intervallo di confidenza 95 %[b])**	**Valore di p**
Indice Totale di Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Indice di erosione	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Indice JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] metotressato
[b] Intervallo di confidenza del 95 % per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e adalimumab.
[c] Basato sull'analisi a ranghi
[d] Joint Space Narrowing (riduzione della rima articolare)

Nello studio AR V, il danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente ed è espresso in termini di variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (vedere Tabella 9).

Tabella 9
Variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V

	MTX N = 257 (95 % intervallo di confidenza)	**Adalimumab N = 274 (95 % intervallo di confidenza)**	**Adalimumab/ MTX N = 268 (95 % intervallo di confidenza)**	**Valore p[a]**	**Valore p[b]**	**Valore p[c]**
Indice Totale di 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
Indice di erosione	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
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 valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.
[b] il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con adalimumab e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney
[c] il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con adalimumab e la monoterapia con metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

Dopo 52 settimane e 104 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti in cui non si è avuta progressione (variazione rispetto al valore basale dell'Indice Totale di Sharp modificato ≤ 0,5) è stata significativamente maggiore con la terapia associata adalimumab/metotressato (rispettivamente 63,8 % e 61,2 %) rispetto alla monoterapia con metotressato (rispettivamente 37,4 % e 33,5 %, p < 0,001) ed alla monoterapia con adalimumab (rispettivamente 50,7 %, p < 0,002 e 44,5 %, p < 0,001).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, la variazione media rispetto al valore basale all'Anno 10 dell'Indice Totale di Sharp modificato è stata, rispettivamente, di 10,8; 9,2 e 3,9 nei pazienti che erano stati inizialmente randomizzati alla somministrazione di metotressato in monoterapia, di adalimumab in monoterapia e della terapia associata adalimumab/metotressato. Le corrispondenti percentuali di pazienti senza progressione radiologica sono state, rispettivamente, 31,3 %, 23,7 % e 36,7 %.

Qualità della vita e funzionalità fisica

La qualità di vita e la funzionalità fisica sono state valutate con l'indice di disabilità ottenuto attraverso il questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire - HAQ), in quattro studi originali, adeguati e ben controllati, ed è stato uno degli obiettivi primari dello studio AR III alla 52 settimana. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6°mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla settimana 52. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di adalimumab con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con 40 mg a settimane alterne. Una diminuzione statisticamente significativa del senso di affaticamento così come risulta dagli indici della valutazione funzionale relativa al trattamento della patologia cronica (FACIT) è stata riscontrata in tutti i tre studi in cui è stata valutata (studi AR I, III, IV).

Nello studio AR III, la maggioranza dei soggetti che hanno raggiunto il miglioramento della funzionalità fisica e che hanno continuato il trattamento hanno mantenuto il miglioramento per 520 settimane (120 mesi) di trattamento in aperto. Il miglioramento della qualità di vita è stato misurato fino alla settimana 156 (36 mesi) ed il miglioramento è stato mantenuto nel tempo.

Nello studio AR V, l'indice di disabilità valutato in base all'HAQ e la componente fisica dell'SF-36 hanno dimostrato un miglioramento superiore ($p < 0,001$) quando è stata effettuata terapia associata adalimumab/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con adalimumab alla settimana 52, e questo miglioramento si è mantenuto nell'arco di 104 settimane. Nei 250 pazienti che hanno completato la fase di estensione in aperto dello studio, i miglioramenti nella funzionalità fisica sono stati mantenuti nell'arco dei 10 anni di trattamento.

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in due studi (pJIA I e II) in bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva o a decorso poliarticolare, che avevano diversi tipi di insorgenza della JIA (più frequentemente poliartrite negativa o positiva al fattore reumatoide e oligoartrite estesa).

pJIA I

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli, in 171 bambini (di età compresa tra i 4 ed i 17 anni) affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA). Nel corso della fase di ammissione in aperto (open-label lead in phase = OL LI), i pazienti sono stati stratificati in due gruppi, il gruppo trattato con MTX (metotressato) ed il gruppo non trattato con MTX. I pazienti ammessi nel braccio non trattato con MTX non erano stati mai trattati prima con MTX oppure avevano sospeso la sua assunzione almeno due settimane prima della somministrazione del farmaco in studio. Ai pazienti sono state somministrate dosi costanti di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/die o un massimo di 10 mg/die). Nel corso della fase OL LI, a tutti i pazienti sono stati somministrati 24 mg/m^2 di adalimumab fino ad una dose massima pari a 40 mg, a settimane alterne per 16 settimane. La distribuzione dei pazienti per età e la dose minima, media e massima somministrata nel corso della fase OL LI sono riportate nella Tabella 10.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 10
Distribuzione dei pazienti per età e dose di adalimumab somministrata nel corso della fase OL LI

Gruppo d'età	Numero di pazienti al basale N (%)	Dose minima, media e massima
Dai 4 ai 7 anni	31 (18,1)	10, 20 e 25 mg
Dagli 8 ai 12 anni	71 (41,5)	20, 25 e 40 mg
Dai 13 ai 17 anni	69 (40,4)	25, 40 e 40 mg

I pazienti che avevano dimostrato una risposta ACR30 pediatrica alla 16a settimana possedevano i requisiti necessari per essere ammessi alla randomizzazione della fase dello studio in doppio cieco (Double Blind = DB) ed hanno ricevuto 24 mg/m^2 di adalimumab fino ad un massimo di 40 mg o placebo a settimane alterne per un ulteriore periodo di 32 settimane oppure fino alla riacutizzazione della malattia. I criteri di definizione della riacutizzazione della malattia sono stati definiti in base ad un peggioramento maggiore o uguale al 30 % (≥ 30 %) rispetto al valore basale di 3 o più dei 6 criteri principali dell'"ACR Paediatric core", alla presenza di 2 o più articolazioni attive, ed in base ad un miglioramento maggiore del 30 % in non più di 1 dei 6 criteri suddetti. Dopo 32 settimane o nel momento in cui si è verificata la riacutizzazione della malattia, i pazienti sono stati ritenuti in possesso dei requisiti necessari per essere ammessi alla fase di estensione in aperto.

Tabella 11
Risposta Ped ACR30 nel corso dello studio JIA

Braccio / **Fase**	**MTX**		**Senza MTX**	
OL-LI 16a settimana				
Risposta PaedACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Risultati di efficacia				
Doppio cieco 32 settimane	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Riacutizzazione della malattia alla fine della 32a settimana[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Tempo mediano alla riacutizzazione della malattia	> 32 settimane	20 settimane	> 32 settimane	14 settimane

[a] Le risposte Paed ACR 30/50/70 alla 48a settimana sono risultate significativamente maggiori rispetto a quelle ottenute nei pazienti trattati con placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Tra coloro che alla 16a settimana hanno risposto al trattamento (n = 144), le risposte Ped ACR 30/50/70/90 sono state mantenute per un massimo di sei anni durante la fase OLE nei pazienti a cui è stato somministrato adalimumab nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di base di età compresa tra 4 e 12 anni e 8 appartenenti al gruppo di base di età compresa tra 13 e 17 anni, sono stati trattati per 6 anni o più.

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e pochi pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia combinata adalimumab e MTX rispetto al trattamento con adalimumab somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

adalimumab è raccomandato in associazione al MTX ed in monoterapia nei pazienti per i quali l'uso di MTX sia sconsigliato (vedere paragrafo 4.2).

pJIA II

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2- <4 anni di età o di 4 anni di peso < 15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a gravemente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m^2 di superficie corporea di adalimumab fino a un massimo di 20 mg a settimane alterne come singola dose per via sottocutanea per almeno 24 settimane. Durante lo studio la maggior parte dei soggetti faceva un uso concomitante di MTX, con alcuni soggetti che riportavano l'uso di corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei (FANS).

Alla settimana 12 e alla settimana 24, la risposta PedACR30 era, rispettivamente, 93,5 % e 90,0 % usando l'approccio dei dati osservati. Le proporzioni dei soggetti con PedACR50/70/90 alla settimana 12 e alla settimana 24 erano, rispettivamente, 90,3 %/61,3 %/38,7 % e 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Tra quelli che rispondevano (PedACR30) alla settimana 24 (n=27 pazienti su 30), le risposte PedACR30 erano mantenute fino a 60 settimane nei pazienti che ricevevano adalimumab nel corso di questo periodo nello studio di estensione della fase in aperto. In totale, 20 soggetti erano trattati per 60 settimane o oltre.

Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m^2 di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto, durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m^2 di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg per via sottocutanea a settimane alterne, per altre 192 settimane. L'endpoint primario era la variazione percentuale nel numero di articolazioni con artrite attiva dal valore al basale a quello alla settimana 12 (gonfiore non dovuto a deformità o articolazioni con perdita di movimento più dolore e/o dolorabilità), ed è stato raggiunto con una diminuzione media percentuale del -62.6 % (variazione mediana percentuale – 88.9 %) nei pazienti del gruppo trattato con adalimumab rispetto al -11.6 % (variazione mediana percentuale – 50.0 %) nei pazienti del gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel numero di articolazioni attive con artrite è stato mantenuto durante il periodo in aperto dello studio fino alla settimana 156 per 26 dei 31 (84 %) pazienti del gruppo trattato con adalimumab che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico nell'endpoint secondario, come il numero di siti di entesite, la conta delle articolazioni dolenti (TJC), la conta delle articolazioni tumefatte (SJC), la risposta ACR 50 Pediatrica e la risposta ACR 70 Pediatrica.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

È stata valutata la somministrazione di 40 mg di adalimumab assunti a settimane alterne da 393 pazienti nel corso di due studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo della durata di 24 settimane in soggetti affetti da spondilite anchilosante attiva (in cui il punteggio basale medio dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è risultato pari a 6,3 in tutti i gruppi analizzati) che hanno sviluppato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale. Settantanove pazienti (20,1 %) sono stati trattati con terapia concomitante con DMARD, e 37 pazienti (9,4 %) con glucocorticoidi. Il periodo condotto in cieco è stato seguito da un periodo in aperto durante il quale i pazienti hanno ricevuto 40 mg di adalimumab a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo di tempo aggiuntivo fino a 28 settimane. Ai soggetti (n = 215, 54,7 %) in cui non è stato possibile ottenere l'ASAS 20 alla settimana 12, o alla 16 o alla 20, sono stati somministrati per via sottocutanea 40 mg di adalimumab come terapia di salvataggio precoce in aperto

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

a settimane alterne e sono stati conseguentemente trattati come soggetti non-responders nelle analisi statistiche condotte in doppio cieco.

In uno studio AS I più ampio in cui sono stati analizzati 315 pazienti, i risultati hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi della spondilite anchilosante nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo.
La risposta significativa è stata per la prima volta osservata alla settimana 2 ed è stata mantenuta per un periodo di 24 settimane (Tabella 12).

Tabella 12
Risposte di efficacia in uno studio controllato con placebo sulla spondilite anchilosante– Studio I
Riduzione dei segni e dei sintomi

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

***,** Statisticamente significativa a $p < 0,001$, $< 0,01$ per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo alla settimana 2, 12 e 24
[a] Valutazioni della spondilite anchilosante
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

I pazienti trattati con adalimumab hanno manifestato un miglioramento significativamente più elevato alla settimana 12 che è stato mantenuto per tutta la durata della terapia fino alla settimana 24 sia nell'SF36 che nel Questionario sulla Qualità della Vita della Spondilite Anchilosante (ASAQoL). Tendenze simili (non tutte statisticamente significative) sono state osservate in uno studio AS II più piccolo randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 82 pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva.

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state determinate in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, in pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (*non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA). Nello studio nr-axSpA I sono stati valutati pazienti con nr-axSpA attiva. Lo studio nr-axSpA II era uno studio di interruzione del trattamento in pazienti con nr-axSpA attiva che avevano ottenuto la remissione durante il trattamento in aperto con adalimumab.

Studio nr-axSpA I

Nello studio nr-axSpA I, adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato valutato in 185 pazienti con nr-axSpA attiva in uno studio randomizzato di 12 settimane in doppio

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

cieco controllato con placebo (il valore medio basale dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è stato di 6,4 per i pazienti trattati con adalimumab e di 6,5 per quelli trattati con placebo) che hanno avuto una risposta inadeguata a, o una intolleranza a, uno o più FANS, o una controindicazione ai FANS.

Trentatre pazienti (18 %) sono stati trattati contemporaneamente con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, e 146 pazienti (79 %) con FANS al basale. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo in aperto durante il quale i pazienti hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo fino a 144 settimane. Nei pazienti trattati con adalimumab i risultati della settimana 12 hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi della nr-axSpA attiva rispetto al placebo (Tabella 13).

Tabella 13
Risposta di efficacia nello studio controllato con placebo nr-axSpA

Doppio cieco **Risposta alla settimana 12**	**Placebo** **N = 94**	**Adalimumab** **N = 91**
ASAS[a] 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS remissione parziale	5 %	16 %*
BASDAI[b] 50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS malattia inattiva	4 %	24 %
hs-PCR[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI articolazioni sacroiliache[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Colonna vertebrale[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Assessment of Spondyloarthritis International Society
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] deviazione media dal valore basale
[e] N = 91 con placebo e N = 87 con adalimumab
[f] high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)
[g] N = 73 con placebo e N = 7 con adalimumab
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] N = 84 con placebo e adalimumab
[j] N = 84 con placebo e N = 85 con adalimumab
***,**,* Statisticamente significativa a p < 0,001, < 0,01, e < 0,05, per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo.

Nell'estensione in aperto, il miglioramento dei segni e sintomi è stato mantenuto con la terapia con adalimumab fino alla settimana 156.

Inibizione dell'infiammazione

Un miglioramento significativo dei segni e sintomi dell'infiammazione, come mostrato dai livelli di hs-PCR e dai segni alla MRI sia per le articolazioni sacroiliache sia per la colonna vertebrale, è stato mantenuto nei pazienti trattati con adalimumab rispettivamente fino alla settimana 156 e la settimana 104.

Qualità della vita e funzionalità fisica

La qualità di vita correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate utilizzando i questionari HAQ-S e il SF-36. Adalimumab ha dimostrato, alla settimana 12, un miglioramento dal basale statisticamente significativo più grande rispetto al placebo nel punteggio dell'HAQ-S totale e nel Physical Component Score dell'SF-36. Un miglioramento della qualità di vita correlata alla salute e della funzionalità fisica è stato mantenuto durante l'estensione in aperto fino alla settimana 156.

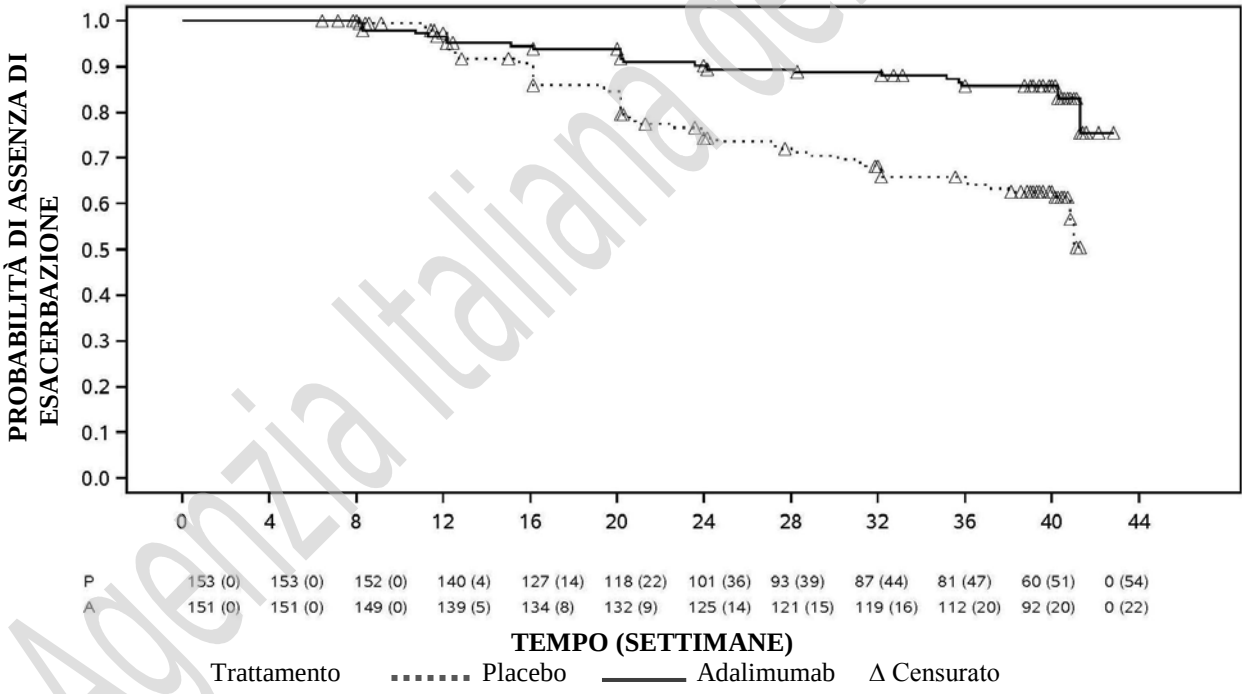
Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studio nr-axSpA II

Seicentosettantatre (673) pazienti con nr-axSpA attiva (attività media di malattia al basale [*mean baseline disease activity*, BASDAI] pari a 7,0) e risposta inadeguata a ≥ 2 FANS, oppure intolleranza o controindicazione ai FANS, sono stati arruolati nel periodo in aperto dello studio nr-axSpA II, durante il quale hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne per 28 settimane. Questi pazienti presentavano anche evidenza obiettiva di infiammazione alle articolazioni sacroiliache o alla colonna vertebrale alla RM o una hs-PCR elevata. I pazienti che avevano ottenuto una remissione duratura per almeno 12 settimane (N=305) (ASDAS < 1,3 alle settimane 16, 20, 24 e 28) durante il periodo in aperto sono stati quindi randomizzati a proseguire il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne (N=152) o a ricevere un placebo (N=153) per altre 40 settimane in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo (durata complessiva dello studio: 68 settimane). I soggetti che presentavano esacerbazioni durante il periodo in doppio cieco potevano ricorrere a adalimumab 40 mg a settimane alterne come terapia di salvataggio per almeno 12 settimane.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti senza esacerbazioni alla settimana 68 dello studio. L'esacerbazione è stata definita come ASDAS ≥ 2,1 a due visite consecutive a distanza di quattro settimane. Una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano adalimumab non ha presentato esacerbazioni di malattia durante il periodo in doppio cieco in confronto a quelli che ricevevano il placebo (70,4% vs. 47,1%, p<0,001) (Figura 1).

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier che riassumono il tempo all'esacerbazione nello studio nr-axSpA II



Nota: P = placebo (numero a rischio (esacerbazione)); A = adalimumab (numero a rischio (esacerbazione)).

Tra i 68 pazienti che presentavano esacerbazioni nel gruppo assegnato all'interruzione del trattamento, 65 hanno completato 12 settimane di terapia di salvataggio con adalimumab, e 37 di questi (56,9%) hanno raggiunto nuovamente la remissione (ASDAS < 1,3) 12 settimane dopo la ripresa del trattamento in aperto.

Alla settimana 68, i pazienti che ricevevano un trattamento continuo con adalimumab hanno presentato un miglioramento dei segni e sintomi di nr-axSpA attiva maggiore, in misura statisticamente significativa, in confronto ai pazienti assegnati all'interruzione del trattamento durante il periodo in doppio cieco dello studio (Tabella 14).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 14
Risposta di efficacia nel periodo controllato verso placebo dello studio nr-axSpA II

Doppio cieco **Risposta alla settimana 68**	**Placebo** **N=153**	**Adalimumab** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] remissione parziale	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] malattia inattiva	33,3%	57,2%***
Esacerbazione parziale[d]	64,1%	40,8%***

[a] Valutazione della Società internazionale per la spondiloartrite (*Assessment of SpondyloArthritis international Society)*
[b] Il basale è definito come basale in aperto quando i pazienti presentano malattia attiva.
[c] Punteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)
[d] L'esacerbazione parziale è definita come ASDAS ≥ 1,3 ma < 2,1 a 2 visite consecutive.
***, ** Statisticamente significativo, rispettivamente, con p <0,001 e <0,01 per tutti i confronti tra adalimumab e placebo.

Artrite psoriasica

Adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato studiato in pazienti affetti da artrite psoriasica attiva di grado moderato-severo in due studi controllati con placebo, gli studi PsA I e II. Nel corso dello studio PsA I della durata di 24 settimane, sono stati trattati 313 pazienti adulti che avevano una risposta inadeguata alla terapia con farmaci antinfiammatori nonsteroidei e di questi, circa il 50 % stava assumendo metotressato. Nel corso dello studio PsA II della durata di 12 settimane, sono stati trattati 100 pazienti che avevano una risposta inadeguata alla terapia con DMARD. A conclusione di entrambi gli studi, 383 pazienti sono stati arruolati in uno studio di estensione in aperto ed hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne.

A causa del numero limitato di pazienti studiati, non vi è sufficiente evidenza dell'efficacia di adalimumab in pazienti affetti da artrite psoriasica simil-spondilite anchilosante.

Tabella 15
Risposte ACR in studi controllati con placebo nei casi di artrite psoriasica
(percentuale di pazienti)

	Studio PsA I		**Studio PsA II**	
Risposta	**Placebo** **N = 162**	**Adalimumab** **N = 151**	**Placebo** **N = 49**	**Adalimumab** **N = 51**
	ACR 20			
Settimana 12	14 %	58 %***	16 %	39 %*
Settimana 24	15 %	57 %***	-	-
	ACR 50			
Settimana 12	4 %	36 %***	2 %	25 %***
Settimana 24	6 %	39 %***	-	-
	ACR 70			
Settimana 12	1 %	20 %***	0 %	14 %*
Settimana 24	1 %	23 %***	-	-

*** p < 0,001 per tutti i confronti tra adalimumab e placebo
* p < 0,05 per tutti i confronti tra adalimumab e placebo
- Non applicabile

Le risposte ACR nello studio PsA I sono state simili con e senza terapia concomitante con metotressato.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le risposte ACR nello studio di estensione in aperto sono state mantenute fino a 136 settimane.

Negli studi sull'artrite psoriasica sono state valutate le modifiche radiologiche. Sono state eseguite radiografie delle mani, dei polsi e dei piedi al basale ed alla settimana 24, durante la fase in doppio cieco quando i pazienti erano trattati con adalimumab o con placebo, ed alla settimana 48, quando tutti i pazienti erano trattati con adalimumab in aperto. È stato utilizzato l'Indice Totale di Sharp modificato (mTSS) che includeva le articolazioni distali interfalangee (cioè diverso dall'Indice Totale di Sharp utilizzato per l'artrite reumatoide).

Il trattamento con adalimumab, in confronto al trattamento con placebo, ha ridotto la percentuale di progressione del danno articolare periferico, come rilevato dalle variazioni dell'Indice Totale di Sharp modificato rispetto al basale (media ± DS) 0,8 ± 2,5 nel gruppo placebo (alla settimana 24) rispetto a 0,0 ± 1,9 ($p < 0,001$) nel gruppo adalimumab (alla settimana 48).

Nei pazienti trattati con adalimumab senza progressione del danno radiologico dal basale alla settimana 48 (n=102), l'84 % ha continuato a non mostrare alcuna progressione del danno radiologico nelle 144 settimane di trattamento.
I pazienti trattati con adalimumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità fisica alla settimana 24 rispetto ai pazienti trattati con placebo, come valutato dall'HAQ e dallo Short Form Health Survey (SF-36). Il miglioramento della funzionalità fisica è continuato fino alla settimana 136 nello studio di estensione in aperto.

Psoriasi

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA ≥10 % e Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 o ≥ 10), i quali erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, durante gli studi randomizzati in doppio cieco. Il 73 % dei pazienti ammessi agli studi I e II sulla psoriasi erano stati precedentemente sottoposti a terapia sistemica o fototerapica. La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate anche nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa con concomitante psoriasi localizzata alla mano e/o al piede, i quali erano candidati alla terapia sistemica in uno studio randomizzato in doppio cieco (studio di fase III sulla psoriasi).

Lo studio I sulla psoriasi (REVEAL) ha valutato 1.212 pazienti entro tre periodi di trattamento. Nel corso del periodo A, ai pazienti è stato somministrato placebo o adalimumab ad una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, a settimane alterne, somministrata ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Dopo 16 settimane di terapia, i pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta PASI 75 (in cui il punteggio PASI ha registrato un miglioramento pari ad almeno il 75 % del valore al basale) sono stati ammessi al periodo B ed hanno ricevuto una dose di adalimumab pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta ≥ PASI 75 alla settimana 33 e che erano stati inizialmente randomizzati per la terapia attiva nel corso del periodo A sono stati nuovamente randomizzati nel periodo C a ricevere 40 mg di adalimumab, a settimane alterne, o placebo, per un ulteriore periodo di 19 settimane. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI medio al basale è risultato pari a 18,9 ed il punteggio relativo al Physician's Global Assessment (PGA) è risultato di grado "moderato" nel 53 % dei soggetti inclusi, "severo" nel 41 % e "molto severo" nel 6 %.

Lo studio II sulla psoriasi (CHAMPION) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al metotressato ed al placebo in 271 pazienti. Per un periodo di 16 settimane, i pazienti hanno ricevuto placebo, o metotressato con una dose iniziale pari a 7,5 mg successivamente elevata fino alla settimana 12 e con un massimo di 25 mg, o adalimumab alla dose iniziale di 80 mg seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (a iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale). Non sono disponibili dati che mettano a confronto adalimumab e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta ≥ PASI 50 alla settimana 8 e/o alla settimana 12, non sono stati effettuati incrementi della dose. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI al basale medio è risultato pari a 19,7 ed il punteggio PGA al basale è risultato da "lieve" (< 1 %) a "moderato" (48 %) a "severo" (46 %) a "molto severo" (6 %).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti che hanno partecipato a tutti gli studi di Fase 2 e Fase 3 sulla psoriasi sono stati considerati idonei ad essere arruolati in uno studio di estensione in aperto, dove adalimumab è stato somministrato per un periodo aggiuntivo di almeno 108 settimane.

Negli studi I e II sulla psoriasi, l'endpoint primario è stato rappresentato dalla percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al valore basale alla settimana 16 (vedere Tabelle 16 e 17).

Tabella 16
Studio I sulla psoriasi (REVEAL) - Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

	Placebo N = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Guarigione/Marcato miglioramento	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di centre-adjusted rate
[b] p < 0,001, adalimumab vs. placebo

Tabella 17
Studio II sulla psoriasi (CHAMPION) Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg a settimane alterne 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: Guarigione/marcato miglioramento	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] p < 0,001 adalimumab vs. placebo
[b] p < 0,001 adalimumab vs. metotressato
[c] p < 0,01 adalimumab vs. placebo
[d] p < 0,05 adalimumab vs. metotressato

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, il 28 % dei pazienti randomizzati a placebo alla settimana 33 dopo aver ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al 5 % di pazienti che ha proseguito la terapia con adalimumab, p < 0,001, si è verificata una "perdita di risposta adeguata" (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima della scadenza della settimana 52 sia risultato <PASI 50 rispetto al valore basale con un aumento minimo di 6 punti del punteggio PASI relativo alla settimana 33). Tra i pazienti in cui si è verificata la "perdita di risposta adeguata" dopo la ri-randomizzazione per ricevere placebo, e che sono stati successivamente ammessi allo studio d'estensione in aperto, il 38 % (25/66) ed il 55 % (36/66) sono riusciti ad ottenere una risposta PASI 75 rispettivamente dopo 12 e 24 settimane di ri-trattamento.

Durante lo studio I sulla psoriasi, un totale di 233 pazienti tra coloro i quali avevano ottenuto una risposta PASI 75 alla sedicesima settimana e alla trentatreesima settimana e che avevano continuato la terapia con adalimumab fino alla cinquantaduesima settimana hanno continuato la somministrazione di adalimumab nello studio di estensione in aperto. In questi pazienti, le percentuali di risposta PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono state rispettivamente 74,7 % e 59,0 %, dopo un ulteriore periodo di 108 settimane di terapia somministrata in aperto (per un totale di terapia continuativa di 160 settimane). In un'analisi effettuata

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

su tutti i pazienti che avevano interrotto lo studio per eventi avversi o per mancanza di efficacia, o che avevano aumentato la posologia e che per tali motivi erano stati considerati come non rispondenti alla terapia, analogamente le percentuali di risposta PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima, sono state rispettivamente del 69,6 % e del 55,7 %, dopo un ulteriore periodo di 108 settimane di terapia somministrata in aperto (per un totale di terapia continuativa di 160 settimane).

Un totale di 347 pazienti, caratterizzati da una risposta stabile alla terapia, ha preso parte ad uno studio di estensione in aperto per la valutazione degli effetti della sospensione e della ripresa del trattamento. Durante il periodo di sospensione della terapia, i sintomi della psoriasi si sono ripresentati in maniera progressiva con un tempo medio di recidiva (progredendo fino ad uno stadio PGA "moderato" o peggiore) di circa 5 mesi. Nessuno di questi pazienti ha manifestato fenomeni di rebound durante il periodo di sospensione del trattamento. Complessivamente, il 76,5 % dei pazienti (218/285) che erano entrati nella fase di ri-trattamento aveva ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a malattia minima dopo sedici settimane di terapia, indipendentemente dal fatto di aver avuto o meno riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione dal farmaco (rispettivamente il 69,1 %[123/178] e 88,8 %[95/107] dei pazienti che avevano avuto o meno una riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione). Durante la ripresa del trattamento è stato osservato un profilo di sicurezza del tutto simile a quello osservato durante il periodo precedente alla sospensione della terapia.

Miglioramenti significativi del DLQI (Dermatology Life Quality Index) sono stati dimostrati alla settimana 16 a partire dal valore basale rispetto al placebo (studi I e II) ed al metotressato (studio II). Nel corso dello studio I, anche i miglioramenti relativi ai punteggi complessivi delle componenti fisiche e mentali del SF-36 sono risultati significativi rispetto al placebo.

In uno studio d'estensione in aperto, tra i pazienti che a causa di risposta PASI inferiore al 50 % avevano ricevuto incrementi della dose da 40 mg a settimane alterne alla dose di 40 mg ogni settimana, il 26,4 % (92/349) e il 37,8 % (132/349) ha ottenuto una risposta PASI 75 alla settimana 12 e 24, rispettivamente.

Lo studio di fase III sulla psoriasi (REACH) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 72 pazienti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa e psoriasi localizzata alla mano e/o al piede. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (a iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale) o placebo per 16 settimane. Alla settimana 16, una percentuale statisticamente maggiore di pazienti che aveva ricevuto adalimumab, ha ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale o pressochè totale della malattia alle mani e/o ai piedi rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo (rispettivamente 30,6 % vs 4,3 %, [p = 0,014]).

Lo studio IV sulla psoriasi ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 217 pazienti adulti affetti da psoriasi ungueale da moderata a severa. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita da 40 mg a settimane alterne (a partire da una settimana dopo la dose iniziale) o di placebo per 26 settimane seguita da un trattamento in aperto con adalimumab per altre 26 settimane. Le valutazioni della psoriasi ungueale comprendevano il Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), il Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) e il Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (vedere Tabella 18). Il trattamento con adalimumab ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA≥10 % (60 % dei pazienti) e BSA<10 % e ≥5 % (40 % dei pazienti)).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 18
Risultati di efficacia dello studio Ps IV alle settimane 16, 26 e 52

Endpoint	Settimana 16 Controllato verso placebo		Settimana 26 Controllato verso placebo		Settimana 52 In aperto
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 109	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado ≥ 2 (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI ungueale totale (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p < 0,001, adalimumab *vs.* placebo

I pazienti trattati con adalimumab hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi alla settimana 26 rispetto al placebo nel DLQI.

Psoriasi a placche pediatrica

L'efficacia di adalimumab è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, su 114 pazienti pediatrici a partire dai 4 anni d'età con psoriasi cronica a placche grave (definita da un PGA ≥ 4 o BSA > 20 % o BSA > 10 % con lesioni molto spesse o PASI ≥ 20 o ≥ 10 con coinvolgimento facciale, genitale o di mani/piedi clinicamente rilevante) inadeguatamente controllata con la terapia topica e l'elioterapia o la fototerapia.

I pazienti hanno ricevuto adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne (fino a 40 mg), 0,4 mg/kg a settimane alterne (fino a 20 mg), oppure metotressato 0,1 – 0,4 mg/kg una volta a settimana (fino a 25 mg). Alla settimana 16, un maggior numero di pazienti randomizzati ad adalimumab 0,8 mg/kg ha avuto risposte di efficacia positive (ad es., risposta PASI 75) rispetto a quelli randomizzati a 0,4 mg/kg a settimane alterne o a metotressato.

Tabella 19
Psoriasi a Placche Pediatrica Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

	MTX[a] N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: Guarigione/Marcato miglioramento[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

[a] MTX = metotressato
[b] P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg *vs.* MTX
[c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg *vs.* MTX

I pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 75 e un PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima è stato interrotto il trattamento per un massimo di 36 settimane, e sono stati monitorati per la perdita del controllo della malattia (ovvero, un peggioramento della risposta PGA di almeno 2 gradi). I pazienti sono stati quindi ritrattati con adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne per ulteriori 16 settimane, e le percentuali di risposta

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

osservate durante il ritrattamento erano simili a quelle osservate durante il precedente periodo in doppio cieco: risposta PASI 75 del 78,9 % (15 soggetti su 19) e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima del 52,6 % (10 soggetti su 19).

Nel periodo in aperto dello studio, le risposte PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono state mantenute per ulteriori 52 settimane senza che siano emerse nuove problematiche di sicurezza.

Idrosadenite Suppurativa

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e in uno studio di estensione in aperto, in pazienti adulti affetti da Idrosadenite Suppurativa (HS) di grado da moderato a severo, che erano intolleranti, presentavano una controindicazione o una risposta inadeguata ad almeno 3 mesi di terapia antibiotica sistemica. I pazienti in HS-I e HS-II avevano uno Stadio Hurley II o III della malattia con almeno 3 ascessi o noduli infiammatori.

Lo Studio HS-I (PIONEER I) ha valutato 307 pazienti con 2 periodi di trattamento. Nel Periodo A, i pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab ad una dose iniziale di 160 mg alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4 fino alla settimana 11. Durante lo studio non era consentito l'uso concomitante di antibiotici. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto adalimumab nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (adalimumab 40 mg ogni settimana, adalimumab 40 mg a settimane alterne o placebo dalla settimana 12 alla settimana 35). I pazienti che erano stati randomizzati al placebo nel Periodo A, sono stati assegnati a ricevere adalimumab 40 mg ogni settimana nel Periodo B.

Lo Studio HS-II (PIONEER II) ha valutato 326 pazienti con 2 periodi di trattamento. Nel Periodo A, i pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab ad una dose iniziale di 160 mg alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4 fino alla settimana 11. Durante lo studio il 19,3 % dei pazienti ha continuato la terapia antibiotica orale che faceva all'inizio dello studio. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto adalimumab nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (adalimumab 40 mg ogni settimana, adalimumab 40 mg a settimane alterne o placebo dalla settimana 12 alla settimana 35). I pazienti che erano stati randomizzati al placebo nel Periodo A, sono stati assegnati a ricevere placebo nel Periodo B.

I pazienti che avevano preso parte agli Studi HS-I e HS-II erano idonei a partecipare ad uno studio di estensione in aperto in cui ogni settimana veniva somministrato adalimumab 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione adalimumab è stata di 762 giorni. Durante tutti e 3 gli studi, i pazienti hanno usato tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica.

Risposta Clinica

La riduzione delle lesioni infiammatorie e la prevenzione del peggioramento degli ascessi e delle fistole drenanti sono state valutate utilizzando l' Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; una riduzione di almeno il 50 % nella conta totale di ascessi e noduli infiammatori senza aumento nella conta degli ascessi né di fistole drenanti rispetto al valore basale). La riduzione del dolore cutaneo riferito all'Idrosadenite Suppurativa (HS) è stata valutata utilizzando la Scala di Valutazione Numerica (Numeric Rating Scale) nei pazienti che erano entrati nello studio con un punteggio basale iniziale pari a 3 o superiore su una scala di 11 punti.

Alla settimana 12, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con adalimumab *verso* placebo ha raggiunto HiSCR. Alla settimana 12, una percentuale significativamente superiore di pazienti nello Studio HS-II ha mostrato una diminuzione clinicamente rilevante del dolore cutaneo riferito all'Idrosadenite Suppurativa (HS) (vedere Tabella 20). I pazienti trattati con adalimumab

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

Tabella 20
Risultati di efficacia a 12 settimane, Studi HS I e II

	Studio HS I		Studio HS II	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg a settimana**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg a settimana**
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % Riduzione di Dolore cutaneo[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* *P* < 0,05, ****P* < 0,001, adalimumab *versus* placebo
[a] Tra tutti i pazienti randomizzati.
[b] Tra i pazienti con una valutazione di dolore cutaneo legato all'Idrosadenite Suppurativa (HS) ≥ 3, in base alla Scala di Valutazione Numerica 0 – 10; 0 = nessun dolore cutaneo, 10 = dolore cutaneo più forte che si possa immaginare.

Il trattamento con adalimumab 40 mg ogni settimana ha ridotto in maniera significativa il rischio di peggioramento di ascessi e fistole drenanti. Nelle prime 12 settimane degli Studi HS-I e HS-II, nel gruppo con placebo circa il doppio della percentuale dei pazienti ha avuto un peggioramento degli ascessi (23,0 % vs 11,4 %, rispettivamente) e delle fistole drenanti (30,0 % vs 13,9 %, rispettivamente) rispetto ai pazienti nel gruppo con adalimumab.

Miglioramenti maggiori della qualità della vita, definita come stato di salute generale correlato alla patologia cutanea e misurato attraverso il Dermatology Life Quality Index (DLQI; Studi HS-I e HS-II), sono stati dimostrati alla settimana 12 a partire dal valore basale rispetto al placebo, la soddisfazione globale dei pazienti in trattamento con il medicinale, misurata con il questionario Treatment Satisfaction Questionnaire - medication (TSQM; Studi HS-I e HS-II), e salute fisica misurata attraverso il Physical Component Summary Score del SF-36 (Studio HS-I).

Nei pazienti che alla settimana 12 avevano una risposta almeno parziale ad adalimumab 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato adalimumab ogni settimana rispetto ai pazienti in cui la frequenza di somministrazione era stata ridotta a settimane alterne, o nei quali era stato sospeso il trattamento (vedere Tabella 21).

Tabella 21
Percentuale di Pazienti[a] che hanno ottenuto HiSCR[b] alle settimane 24 e 36 dopo il Riassegnamento del Trattamento alla settimana 12 da adalimumab ogni settimana

	Placebo (trattamento sospeso) N = 73	**Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 70**	**Adalimumab 40 mg ogni settimana N = 70**
Settimana 24	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
Settimana 36	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Pazienti con almeno una risposta parziale ad adalimumab 40 mg ogni settimana dopo 12 settimane di trattamento.
[b] Pazienti che rispettavano i criteri specificati nel protocollo per la perdita di risposta o per la mancanza di miglioramento ai quali è stato richiesto di interrompere gli studi ed erano stati considerati come non-responders.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tra i pazienti con una risposta parziale alla settimana 12 e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con adalimumab, la percentuale di HiSCR alla settimana 48 era del 68.3 % e alla settimana 96 del 65,1 %. Il trattamento prolungato con 40 mg di adalimumab alla settimana per 96 settimane non ha evidenziato nuovi dati relativi alla sicurezza.

Tra i pazienti negli Studi HS-I e HS-II che avevano interrotto il trattamento con adalimumab alla settimana 12, la percentuale di HiSCR 12 settimane dopo la ripresa di adalimumab 40 mg ogni settimana, sono ritornati ai livelli simili a quelli osservati prima della sospensione (56,0 %).

Idrosadenite suppurativa negli adolescenti

Non sono stati condotti studi clinici con adalimumab in pazienti adolescenti con HS. L'efficacia di adalimumab nel trattamento di pazienti adolescenti con HS è stata predetta in base all'efficacia dimostrata e al rapporto esposizione-risposta in pazienti adulti con HS ed alla plausibilità di un decorso di malattia, della patofisiologia e degli effetti del medicinale sono sostanzialmente simili a quelle degli adulti agli stessi livelli di esposizione. La sicurezza della dose raccomandata di adalimumab nella popolazione adolescente con HS si basa sul profilo di sicurezza cross-indicazione di adalimumab sia nei pazienti adulti che nei pazienti pediatrici a dosi simili o più frequenti (vedere paragrafo 5.2).

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in oltre 1.500 pazienti affetti da malattia di Crohn, da moderatamente a gravemente attiva (Crohn's Disease Activity Index = indice di attività della malattia di Crohn (CDAI)) ≥ 220 e ≤ 450) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di amminosalicilati, di corticosteroidi, e/o di agenti immunomodulatori ed il 80 % dei pazienti ha continuato ad assumere almeno uno di questi farmaci.

L'induzione della remissione clinica (definita come CDAI < 150) è stata valutata in due studi, studio CD I (CLASSIC I) e studio CD II (GAIN). Nello studio CD I, 299 pazienti mai trattati con anti-TNF sono stati randomizzati ad uno dei quattro gruppi di trattamento; il gruppo trattato con placebo alla settimana 0 e 2, il gruppo trattato con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 e con 80 mg alla settimana 2, il gruppo trattato con 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2, ed il gruppo trattato con 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2. Nello studio CD II, 325 dei pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere 160 mg di adalimumab alla settimana 0 ed 80 mg di adalimumab alla settimana 2 oppure placebo alla settimana 0 ed alla settimana 2. I non-responders primari sono stati esclusi dagli studi e, di conseguenza, questi pazienti non sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni.

Il mantenimento della remissione clinica è stato valutato nello studio CD III (CHARM). Nello studio CD III, 854 pazienti hanno ricevuto in aperto 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2. Alla settimana 4, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg a settimane alterne, 40 mg ogni settimana, oppure il placebo; la durata totale dello studio è stata pari a 56 settimane. I pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata (diminuzione dell'indice CDAI ≥ 70) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla settimana 4. È stata consentita una riduzione graduale della dose di corticosteroidi dopo la settimana 8.

Le percentuali relative all'induzione della remissione e della risposta clinica dello studio CD I e dello studio CD II sono riportate nella Tabella 22.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 22
Induzione della remissione e della risposta clinica
(percentuale di pazienti)

	Studio CD I: Pazienti mai trattati con Infliximab			**Studio CD II: Pazienti precedentemente trattati con Infliximab**	
	Placebo **N = 74**	**Adalimumab 80/40 mg** **N = 75**	**Adalimumab 160/80 mg** **N = 76**	**Placebo** **N = 166**	**Adalimumab 160/80 mg** **N = 159**
Settimana 4					
Remissione clinica	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Risposta clinica (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Tutti i valori p rappresentano i confronti a coppie delle percentuali di adalimumab verso placebo
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Percentuali di remissione simili sono state osservate nel gruppo trattato con la dose di induzione pari a 160/80 mg ed a 80/40 mg entro la settimana 8 e gli eventi avversi si sono manifestati più frequentemente nel gruppo trattato con il dosaggio pari a 160/80 mg.

Nello studio CD III, alla settimana 4, il 58 % (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica adeguata ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla settimana 4, il 48 % era stato esposto precedentemente a terapia con altri farmaci antagonisti del TNF. Le percentuali relative al mantenimento della remissione e della risposta clinica sono riportate nella Tabella 23. I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF.

Alla settimana 56 il ricovero ospedaliero correlato alla malattia e gli interventi chirurgici erano statisticamente significativamente ridotti con adalimumab rispetto al placebo.

Tabella 23
Mantenimento della remissione e della risposta clinica
(percentuale di pazienti)

	Placebo	**40 mg Adalimumab a settimane alterne**	**40 mg Adalimumab ogni settimana**
Settimana 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remissione clinica	17 %	40 %*	47 %*
Risposta clinica (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Pazienti in remissione senza trattamento steroideo per > = 90 giorni[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Settimana 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Remissione clinica	12 %	36 %*	41 %*
Risposta clinica (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Pazienti in remissione senza trattamento steroideo per > = 90 giorni[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ per confronti a coppie delle percentuali adalimumab verso placebo
** $p < 0,02$ per confronti a coppie delle percentuali adalimumab verso placebo
[a] di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tra i pazienti che non hanno evidenziato una risposta adeguata alla settimana 4, il 43 % dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di adalimumab ha manifestato una risposta adeguata entro la settimana 12 rispetto al 30 % dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla settimana 4 traggono giovamento dalla terapia di mantenimento continuata fino alla settimana 12. La terapia proseguita oltre le 12 settimane non ha portato ad un numero significativamente più elevato di risposte (vedere paragrafo 4.2).

117/276 pazienti dallo studio CD I e 272/777 pazienti provenienti da studi CD II e III sono stati seguiti per almeno 3 anni di terapia con adalimumab in aperto. Rispettivamente 88 e 189 pazienti hanno continuato a mantenere la remissione clinica. La risposta clinica (CR-100) è stata mantenuta rispettivamente in 102 e 233 pazienti.

Qualità della vita

Negli studi CD I e CD II, alla settimana 4 era raggiunto un miglioramento statisticamente significativo del punteggio totale del questionario IBDQ (disease-specific inflammatory bowel disease questionnaire) nei pazienti randomizzati a adalimumab 80/40 mg e 160/80 mg rispetto al placebo ed era visto alle settimane 26 e 56 nello studio CD III come pure tra i gruppi trattati con adalimumab rispetto al gruppo trattato con placebo.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Adalimumab è stato testato in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di induzione e di mantenimento con dosi dipendenti dal peso corporeo (< 40 kg o ≥ 40 kg) in 192 soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni (inclusi), con la Malattia di Crohn (MC) di grado da moderato a severo definita da un punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn Pediatrica (Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) > 30.

I soggetti dovevano aver fallito la terapia convenzionale (incluso un corticosteroide e/o un immunomodulatore) per MC. I soggetti, inoltre, potevano aver precedentemente perso la risposta o essere stati intolleranti ad infliximab.

Tutti i soggetti hanno ricevuto una terapia di induzione in aperto con una dose basata sul loro peso corporeo al basale: 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2 per i soggetti con peso ≥ 40 kg, e rispettivamente, 80 mg e 40 mg per i soggetti con peso < 40 kg.

Alla settimana 4, in base al loro peso corporeo i soggetti sono stati randomizzati 1:1 o nel regime di mantenimento a Bassa Dose o in quello a Dose Standard, come mostrato nella Tabella 24.

Tabella 24
Regime di mantenimento

Peso del paziente	Bassa dose	Dose standard
< 40 kg	10 mg a settimane alterne	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	20 mg a settimane alterne	40 mg a settimane alterne

Risultati di efficacia

L'endpoint primario dello studio è stato la remissione clinica alla settimana 26, definita da un punteggio PCDAI ≤ 10.

Le percentuali di remissione clinica e di risposta clinica (definite come riduzione del punteggio PCDAI di almeno 15 punti dal basale) sono riportate nella Tabella 25. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 26.

Tabella 25

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Studio della Malattia di Crohn Pediatrica
PCDAI di Remissione Clinica e di Risposta

	Dose standard 40/20 mg a settimane alterne N = 93	**Bassa dose 20/10 mg a settimane alterne N = 95**	**valore P ***
Settimana 26			
Remissione clinica	38,7 %	28,4 %	0,075
Risposta clinica	59,1 %	48,4 %	0,073
Settimana 52			
Remissione clinica	33,3 %	23,2 %	0,100
Risposta clinica	41,9 %	28,4 %	0,038

* confronto valore P per Dose Standard *versus* Bassa Dose

Tabella 26
Studio della Malattia di Crohn Pediatrica Discontinuazione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola

	Dose standard 40/20 mg a settimane alterne	**Dose Bassa 20/10 mg a settimane alterne**	**Valore P [1]**
Corticosteroidi discontinuati	**N = 33**	**N = 38**	
Settimana 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Settimana 52	69,7 %	60,5 %	0,420
Discontinuazione di Immunomodulatori[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Settimana 52	30,0 %	29,8 %	0,983
Remissione della Fistola[3]	**N = 15**	**N = 21**	
Settimana 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Settimana 52	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] Confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa
[2] La terapia immunosoppressiva può essere interrotta solo alla o dopo la settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto ha raggiunto il criterio della risposta clinica
[3] Definito come chiusura di tutte le fistole che si stavano esaurendo al basale per almeno 2 visite consecutive post-basale

Per entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati incrementi (miglioramenti) statisticamente significativi dell'Indice di Massa Corporea e della velocità di accrescimento staturale dal basale alla settimana 26 e 52.

In entrambi i gruppi di trattamento sono stati inoltre osservati miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi rispetto al basale dei parametri di qualità di vita (incluso IMPACT III).

Cento pazienti (n = 100) dello Studio della Malattia di Crohn Pediatrica hanno continuato in uno studio di estensione in aperto a lungo termine. Dopo 5 anni di trattamento con adalimumab, il 74,0 % (37/50) dei 50 pazienti rimasti nello studio ha continuato ad essere in remissione clinica e il 92,0 % (46/50) dei pazienti ha continuato ad avere la risposta clinica per PCDAI.

Colite Ulcerosa

La sicurezza e l'efficacia di dosi multiple di adalimumab sono state valutate in pazienti adulti affetti da colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12 con un sottopunteggio endoscopico da 2 a 3) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo.

Nello studio UC-I, 390 pazienti non precedentemente trattati con antagonisti del TNF sono stati randomizzati in modo da assumere placebo alla settimana 0 e 2, 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg alla settimana 2. Dopo la settimana 2, i pazienti arruolati in entrambi i bracci con adalimumab hanno assunto 40 mg a

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

settimane alterne. La remissione clinica (definita come punteggio di Mayo ≤ 2 con nessun sotto punteggio > 1) è stata valutata alla settimana 8.

Nello studio UC-II, 248 pazienti hanno assunto 160 mg di adalimumab alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg a settimane alterne, e 246 pazienti hanno assunto placebo. L'induzione della remissione è stata valutata alla settimana 8 mentre il mantenimento della remissione alla settimana 52.

Nello studio UC-I (rispettivamente 18 % vs 9 %, p = 0.031) e nello studio UC-II (rispettivamente 17 % vs 9 %, p = 0,019) i pazienti indotti con 160/80 mg di adalimumab hanno raggiunto la remissione clinica rispetto al placebo alla settimana 8 in percentuali superiori in modo statisticamente significativo. Nello studio UC-II, tra i pazienti trattati con adalimumab in remissione alla settimana 8, 21/41 (51 %) erano in remissione alla settimana 52.

I risultati globali dello studio di popolazione UC-II sono mostrati nella Tabella 27.

Tabella 27
Risposta, Remissione e guarigione della mucosa nello Studio UC-II
(Percentuale di pazienti)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg a settimane alterne**
Settimana 52	**N = 246**	**N =248**
Risposta clinica	18 %	30 %*
Remissione clinica	9 %	17 %*
Guarigione della mucosa	15 %	25 %*
Remissione libera da Steroidi per un periodo ≥ 90 giorni [a]	6 % (N = 140)	13 % * (N = 150)
Settimana 8 e 52		
Risposta prolungata	12 %	24 %**
Remissione prolungata	4 %	8 %*
Cicatrizzazione prolungata della mucosa	11 %	19 %*

La remissione clinica è definita da un punteggio di Mayo ≤ 2 con nessun sottopunteggio > 1;
La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo ≥ 3 e del 30 %, oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale ≥ 1 o un sottopunteggio sanguinamento rettale di 0 o 1 in valore assoluto;
*p < 0,05 per adalimumab *vs.* placebo alla comparazione appaiata
**p < 0,001 per adalimumab *vs.* placebo alla comparazione appaiata
[a] Di coloro che hanno assunto corticosteroidi come trattamento di base.

Dei pazienti che hanno risposto alla settimana 8, il 47 % mostrava una risposta clinica, il 29 % era in remissione, il 41 % ha manifestato guarigione della mucosa e il 20 % era in remissione clinica senza uso di steroidi per un periodo ≥ 90 giorni alla settimana 52.

Circa il 40 % di pazienti arruolati nello studio UC-II aveva fallito il precedente trattamento a base di anti-TNF con infliximab. L'efficacia di adalimumab in quei pazienti si è dimostrata ridotta in confronto a quanto mostrato in pazienti non precedentemente trattati con anti TNF. Tra i pazienti che avevano fallito il precedente trattamento con anti TNF, il 3 % del braccio placebo e il 10 % del braccio adalimumab ha raggiunto la remissione alla settimana 52.

I pazienti arruolati negli studi UC-I e UC-II hanno avuto la possibilità di entrare in uno studio aperto a lungo termine esteso (UC-III). Dopo tre anni di terapia a base di adalimumab, il 75 % (301/402) ha continuato ad essere in remissione clinica in accordo al punteggio Mayo parziale.

Tasso di ospedalizzazione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Durante le 52 settimane degli studi UC-I e UC-II, è stata osservata una diminuzione delle ospedalizzazioni per tutte le cause e delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa nel gruppo trattato con adalimumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Il numero delle ospedalizzazioni per tutte le cause era di 0,18 soggetti per anno nel gruppo di trattamento con adalimumab rispetto al gruppo in trattamento con placebo (0,26 soggetti per anno) ed i corrispondenti dati relativi alle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa erano di 0,12 soggetti per anno rispetto a 0,22 soggetti per anno.

Qualità della vita

Nello studio UC-II, il trattamento con adalimumab ha portato ad un miglioramento del punteggio del questionario disease-specific inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ).

Uveite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in pazienti adulti con uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite, escludendo i pazienti con uveite anteriore isolata, in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (UV I e II). I pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab a una dose iniziale di 80 mg seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Erano consentite dosi stabili concomitanti di un immunosoppressore non biologico.

Lo Studio UV I ha valutato 217 pazienti con uveite attiva nonostante il trattamento con corticosteroidi (prednisone orale a una dose di 10-60 mg/die). Tutti i pazienti hanno ricevuto una dose standardizzata di prednisone pari a 60 mg/die all'ingresso nello studio per 2 settimane seguita da un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide alla settimana 15.

Lo Studio UV II ha valutato 226 pazienti con uveite inattiva che al basale necessitavano di trattamento cronico con corticosteroide (prednisone orale da 10 a 35 mg/die) per controllare la loro malattia. I pazienti sono stati sottoposti successivamente a un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide alla settimana 19.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". Il fallimento del trattamento è stato definito attraverso un parametro a più componenti basato su lesioni vascolari infiammatorie corioretiniche e/o retiniche , numero di cellule in camera anteriore (anterior chamber, AC), grado di opacità del vitreo (vitreous haze, VH) e migliore acuità visiva corretta (best corrected visual acuity, BCVA).

Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 28). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di adalimumab sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 2).

Tabella 28
Tempo al fallimento del trattamento negli Studi UV I e UV II

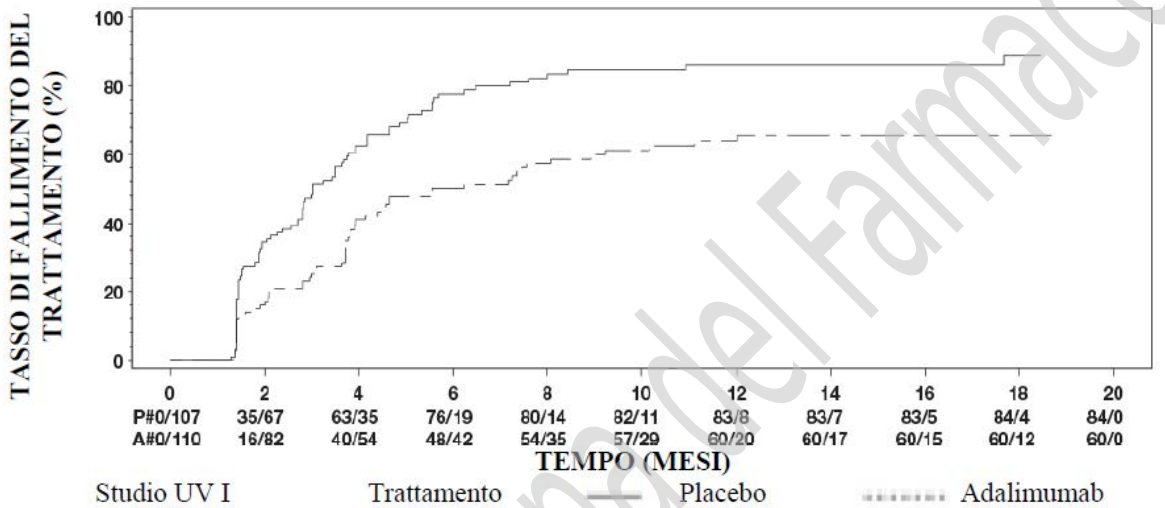
Analisi trattamento	N	Fallimento N (%)	Tempo mediano al fallimento (mesi)	HR[a]	IC 95 % per HR	Valore *P*[b]
Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello Studio UV I Analisi primaria (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello Studio UV II Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-

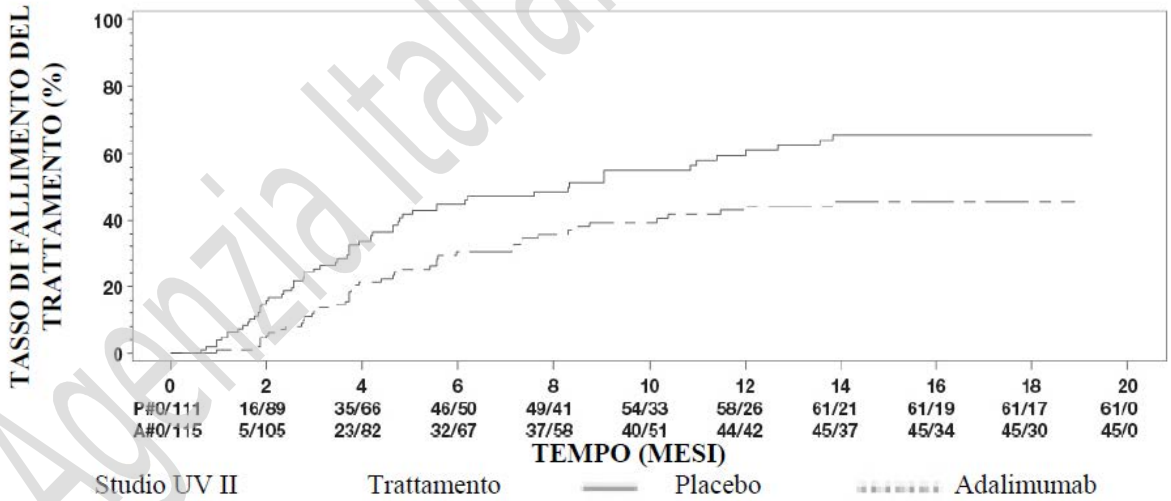
Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Adalimumab	115	45 (39,1)	NV[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.
[a]HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.
[b]Valore *P* bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.
[c]NV = non valutabile. Meno della metà dei soggetti a rischio ha avuto un evento.

Figura 2
Curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) o la settimana 2 (Studio UV II)





Nota: P# = Placebo (Numero di eventi/Numero a rischio); A# = Adalimumab (Numero di eventi/Numero a rischio).

Nello Studio UV I sono state osservate differenze statisticamente significative a favore di adalimumab rispetto al placebo per ogni componente del fallimento del trattamento. Nello Studio UV II sono state osservate differenze statisticamente significative solo per l'acuità visiva, mentre gli altri componenti erano numericamente a favore di adalimumab.

Dei 417 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 46 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. sviluppo di complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 371 pazienti rimanenti, 276 pazienti valutabili hanno raggiunto

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 222 (80,4 %) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dose concomitante di steroidi ≤ 7,5 mg al giorno, e 184 (66,7 %) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA erano migliorati o mantenuti (deteriorazione < 5 lettere) nell'88,4 % degli occhi alla settimana 78. Tra i pazienti che hanno interrotto lo studio prima della settimana 78, l'11 % ha interrotto a causa di eventi avversi, ed il 5 % a causa di risposta insufficiente al trattamento con adalimumab.

Qualità della vita

Gli esiti riferiti dal paziente per quanto riguarda la funzione visiva sono stati misurati in entrambi gli studi clinici, utilizzando la scala NEI VFQ-25. Adalimumab è stato numericamente favorito per la maggior parte dei punteggi parziali con differenze medie statisticamente significative per la visione generale, il dolore oculare, la visione da vicino, la salute mentale e il punteggio totale nello Studio UV I e per la visione generale e la salute mentale nello Studio UV II. Gli effetti legati alla visione non erano numericamente a favore di adalimumab per la visione del colore nello Studio UV I e per la visione del colore, la visione periferica e la visione da vicino nello Studio UV II.

Immunogenicità

Durante il trattamento con adalimumab possono formarsi anticorpi anti-adalimumab. La formazione di anticorpi anti-adalimumab è associata all'aumento della clearance ed alla riduzione dell'efficacia di adalimumab. Non esiste una correlazione evidente tra la presenza di anticorpi anti-adalimumab e l'insorgenza di eventi avversi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente adalimumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la colite ulcerosa e l'uveite non infettiva, vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione sottocutanea di una singola dose di 40 mg, l'assorbimento e la distribuzione di adalimumab sono stati lenti, con picchi di concentrazione sierica raggiunti circa 5 giorni dopo la somministrazione. La biodisponibilità media assoluta di adalimumab rilevata nei tre studi dopo una dose sottocutanea unica di 40 mg è stata del 64 %.Dopo dosi endovenose singole da 0,25 a 10 mg/kg, le concentrazioni sono state proporzionali alla dose. Dopo dosi di 0,5 mg/kg (~40 mg), la clearance è variata da 11 a 15 ml/ora, il volume di distribuzione (V_{ss}) è variato dai 5 ai 6 litri, e l'emivita media della fase finale è stata di circa due settimane. Le concentrazioni di adalimumab nel liquido sinoviale in diversi pazienti affetti da artrite reumatoide sono variate del 31-96 % rispetto a quelle sieriche.

In seguito a somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab ogni due settimane in pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) le concentrazioni minime allo stato stazionario sono state in media di circa 5 µg/ml (senza terapia concomitante con metotressato) e 8-9 µg/ml (in combinazione con metotressato). I livelli sierici minimi di adalimumab allo stato stazionario a seguito di dosaggi sottocutanei da 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane o settimanalmente sono aumentati approssimativamente in maniera pressoché dose-dipendente.

In seguito alla somministrazione di 24 mg/m^2 di adalimumab (fino ad un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne a pazienti di età dai 4 ai 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA), la concentrazione sierica minima media allo stato stazionario di adalimumab (valori misurati a partire dalla 20a fino alla 48a settimana) è stata pari a 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato ed a 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) con metotressato somministrato in concomitanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nei pazienti con JIA poliarticolare di età da 2 a < 4 anni o di 4 anni e oltre di peso < 15 kg trattati con adalimumab 24 mg/m^2 il valore medio minimo allo stato stazionario della concentrazione sierica di adalimumab è stato di 6,0 ± 6,1 μg/ml (101 % CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressatoe di 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2 % CV) in cosomministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m2 (fino ad un massimo di 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite associata ad entesite, il valore medio minimo delle concentrazioni sieriche di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla settimana 24) sono stati di 8.8 ± 6.6 μg/ml per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 11.8 ± 4.3 μg/ml in cosomministrazione con metotressato.

Dopo somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab a settimane alterne in pazienti adulti con spondiloartrite assiale non radiografica, la concentrazione media (±DS) minima allo stato stazionario alla settimana 68 è stata di 8,0 ± 4,6 μg/ml.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi la concentrazione minima allo stato stazionario è risultata essere in media di circa 5 μg/ml durante il trattamento con una dosae di adalimumab pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, in monoterapia.

Dopo la somministrazione di 0,8 mg/kg (fino a un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne nei pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, le concentrazioni sieriche medie (±SD) dei livelli minimi di adalimumab allo stato stazionario erano circa 7,4 ± 5,8 μg/ml (79 % CV).

Nei pazienti adulti con idrosadenite suppurativa, una dose pari a 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 7-8 μg/ml alla settimana 2 e alla settimana 4. Le concentrazioni medie all'equilibrio alla settimana 12 fino alla settimana 36 erano circa 8-10 μg/ml durante il trattamento con adalimumab 40 mg a settimana.

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti adolescenti con HS è stata predetta usando modelli e simulazione farmacocinetica di popolazione basati sulla farmacocinetica cross-indicazione in altri pazienti pediatrici (psoriasi pediatrica, artrite idiopatica giovanile, malattia di Crohn pediatrica e artrite associata ad entesite). Lo schema posologico raccomandato per gli adolescenti con HS è di 40 mg a settimane alterne. Dato che l'esposizione ad adalimumab potrebbe essere influenzata dalla massa corporea, gli adolescenti che hanno un peso corporeo maggiore e una risposta inadeguata possono beneficiare della dose raccomandata per gli adulti di 40 mg ogni settimana.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la dose di carico con 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 5,5 μg/ml durante il periodo di induzione. Una dose di carico con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 12 μg/ml durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi allo stato stazionario di circa 7 μg/ml nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

Nei pazienti pediatrici con MC di grado da moderato a severo, la dose di induzione di adalimumab in aperto era 160/80 mg o 80/40 mg alle settimane 0 e 2, rispettivamente, a seconda del cut-off del peso corporeo a 40 kg. Alla settimana 4, i pazienti erano randomizzati 1:1 sulla base del peso corporeo nei gruppi del trattamento di mantenimento o alla Dose Standard (40/20 mg a settimane alterne) o alla Dose Bassa (20/10 mg a settimane alterne). Le concentrazioni sieriche medie (± SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano 15.7 ± 6.6 μg/ml per i pazienti ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10.6 ± 6.1 μg/ml per i pazienti < 40 kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi (± SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 9,5 ± 5,6 μg/ml per il gruppo a Dose Standard e 3,5 ± 2,2 μg/ml per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mantenute nei pazienti che continuavano a ricevere il trattamento di adalimumab a settimane alterne per 52 settimane. Per i pazienti che aumentavano la dose da un regime a settimane alterne a uno settimanale, le concentrazioni sieriche medie (± SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, a settimana) and 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, a settimana).

Nei pazienti affetti da colite ulcerosa, una dose di carico di 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto una concentrazione sierica minima di adalimumab di circa 12 μg/ml durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi all'equilibrio di circa 8 μg/ml nei pazienti con colite ulcerosa che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

Nei pazienti adulti affetti da uveite, una dose di carico di 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab a settimane alterne a partire dalla settimana 1 ha determinato concentrazioni medie allo stato stazionario di circa 8-10 μg/ml.

Dal modello e dalla simulazione farmacocinetica e farmacocinetica/ farmacodinamica di popolazione è stato previsto che l'esposizione e l'efficacia di adalimumab sono paragonabili in pazienti trattati con 80 mg a settimane alterne e in quelli trattati con 40 mg ogni settimana (compresi i pazienti adulti con AR, HS, CU, MC o Ps, pazienti con HS negli adolescenti e nei pazienti pediatrici ≥ 40 kg con MC).

Rapporto esposizione-risposta nella popolazione pediatrica

Sulla base dei risultati degli studi clinici in pazienti con JIA (pJIA e ERA), è stato stabilito un rapporto esposizione-risposta tra le concentrazioni plasmatiche e la risposta PedACR 50. La concentrazione plasmatica apparente di adalimumab che produce metà della massima probabilità di risposta PedACR 50 (EC50) è stata 3 μg/ml (95% IC: 1-6 μg/ml).

I rapporti esposizione-risposta tra la concentrazione di adalimumab e l'efficacia in pazienti pediatrici affetti da psoriasi cronica a placche di grado severo sono stati stabiliti per PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima rispettivamente. PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono aumentati all'aumentare delle concentrazioni di adalimumab, entrambi con una simile EC50 apparente di circa 4,5 μg/ml (95% IC 0,4-47,6 e 1,9-10,5, rispettivamente).

Eliminazione

Le analisi farmacocinetiche di popolazione, su un campione di più di 1.300 pazienti con AR, hanno evidenziato una tendenza ad un apparente aumento della clearance di adalimumab con l'aumentare del peso corporeo. Dopo correzione per le differenze di peso corporeo, sesso ed età sono risultati avere un effetto minimo sulla clearance di adalimumab. I livelli sierici di adalimumab libero (non legato agli anticorpi anti-adalimumab – AAA) sono stati più bassi nei pazienti con titoli misurabili di AAA.

Compromissione epatica o renale

Adalimumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale o epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi singole, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

È stato condotto uno studio sulla tossicità nello sviluppo embrio-fetale/sviluppo perinatale in scimmie cinomolgo con dosaggi di 0, 30 e 100 mg/kg (9-17 scimmie/gruppo); tale studio non ha evidenziato danni fetali provocati da adalimumab. Sia le prove di cancerogenesi che le valutazioni standard sulla fertilità e sulla tossicità postnatale non sono state condotte a causa di mancanza di modelli appropriati per un anticorpo con limitata reattività crociata per il TNF nei roditori e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei roditori.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio citrato
Acido citrico monoidrato
Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Sorbitolo
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere la siringa preriempita o la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola siringa preriempita o penna preriempita di Imraldi può essere conservata a temperature fino a un massimo di 25 °C per un periodo di non oltre 14 giorni. La siringa o la penna deve essere protetta dalla luce e gettata se non usata durante il periodo dei 14 giorni

6.5 Natura e contenuto del contenitore

<u>Imraldi 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita</u>
0,8 ml di soluzione iniettabile in siringhe preriempite monouso (vetro tipo I) con un ago in acciaio inossidabile, un cappuccio rigido, uno stantuffo in gomma (bromobutilica), un'asta, un rivestimento protettivo e una flangia di appoggio per le dita per l'uso da parte del paziente.

Confezione da:
- 1 siringa preriempita, con 2 tamponi imbevuti d'alcool
- 2 siringhe preriempite, ciascuna con 1 tampone imbevuto d'alcool
- 4 siringhe preriempite, ciascuna con 1 tampone imbevuto d'alcool
- 6 siringhe preriempite, ciascuna con 1 tampone imbevuto d'alcool

<u>Imraldi 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita</u>
0,8 ml di soluzione iniettabile in penna preriempita monouso per l'uso da parte del paziente, contenente una siringa preriempita. La siringa all'interno della penna è in vetro tipo I con un ago in acciaio inossidabile, un cappuccio rigido, uno stantuffo in gomma (bromobutilica).

Confezioni da:
- 1 penna preriempita, con 2 tamponi imbevuti d'alcool
- 2 penne preriempite, ciascuna con 1 tampone imbevuto d'alcool
- 4 penne preriempite, ciascuna con 1 tampone imbevuto d'alcool
- 6 penne preriempite, ciascuna con 1 tampone imbevuto d'alcool

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Samsung Bioepis UK Limited
5th floor
Profile West
950 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9ES
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Imraldi 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Stati Uniti

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Danimarca

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
3400 Hillerød
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Imraldi in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) deve concordare con l'autorità competente nazionale il contenuto e il formato del programma educazionale, incluse le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.
Il titolare dell'AIC deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Imraldi è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere Imraldi siano provvisti del seguente materiale educazionale:

- materiale educazionale per il medico
- informazioni per il paziente

Il materiale educazionale per il medico deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- la guida per gli operatori sanitari
- la scheda di allerta per il paziente

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- informazioni di rilievo sulle problematiche di sicurezza comprendenti infezioni gravi, sepsi, tubercolosi e infezioni opportunistiche; insufficienza cardiaca congestizia; malattie demielinizzanti; neoplasie maligne, da affrontare con le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (ad es. gravità, severità, frequenza, tempo all'esordio, reversibilità dell'EA, se pertinente).

La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- un'avvertenza per gli operatori sanitari che in un qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza, si occupano del trattamento del paziente, in merito all'uso di Imraldi da parte del paziente stesso.
- che il trattamento con Imraldi può aumentare il rischio potenziale di infezioni gravi, sepsi, tubercolosi e infezioni opportunistiche; insufficienza cardiaca congestizia; malattie demielinizzanti; neoplasie maligne.
- segni o sintomi della problematica di sicurezza e quando rivolgersi a un operatore sanitario
- dati di contatto del prescrittore

Il materiale informativo per il paziente deve contenere:

- il foglio illustrativo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).