

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humira 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa pre-riempita monodose da 0,2 ml contiene 20 mg di adalimumab.

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

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 idiopatica giovanile

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

Humira in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti da 2 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD). Humira 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). Humira non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

##### *Artrite associata ad entesite*

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

#### Psoriasi a placche pediatrica

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

#### Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Humira è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (da 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.

## Uveite pediatrica

Humira è indicato per il trattamento dell'uveite anteriore pediatrica cronica non infettiva nei pazienti da 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o per i quali la terapia convenzionale non è appropriata.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Humira, 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 Humira, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

## Posologia

### Popolazione pediatrica

#### *Artrite idiopatica giovanile*

#### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni d'età*

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
10 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 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 attentamente riconsiderata.

Non c'è un uso rilevante di Humira nei pazienti di età inferiore a 2 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Artrite associata ad entesite*

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
15 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità di trattamento individuali.

#### *Psoriasi a placche pediatrica*

La dose raccomandata di Humira nei pazienti con psoriasi a placche di età compresa tra 4 e 17 anni è basata sul peso corporeo (Tabella 3). Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
15 kg fino a < 30 kg	Dose iniziale di 20 mg, seguita da 20 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale
≥ 30 kg	Dose iniziale di 40 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale

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 Humira, occorre seguire le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

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

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore a 4 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Malattia di Crohn in pazienti pediatrici*

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

**Tabella 4. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Malattia di Crohn**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla Settimana 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li> </ul>	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2</li> </ul>	40 mg a settimane alterne

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

- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 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 Humira nei bambini di età inferiore a 6 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Uveite pediatrica*

La dose raccomandata di Humira nei pazienti pediatrici con uveite da 2 anni di età è basata sul peso corporeo (Tabella 5). Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

Nell'uveite pediatrica, non c'è esperienza nel trattamento con Humira senza terapia concomitante con metotressato.

**Tabella 5. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Uveite**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
< 30 kg	20 mg a settimane alterne in associazione con metotressato
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne in associazione con metotressato

Quando si inizia la terapia con Humira, è possibile somministrare una dose di carico da 40 mg per i pazienti con peso < 30 kg o 80 mg per i pazienti con peso ≥ 30 kg una settimana prima dell'inizio della terapia di mantenimento. Non sono disponibili dati clinici sull'uso della dose di carico di Humira nei bambini di età < 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore a 2 anni per questa indicazione.

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Insufficienza renale e/o epatica

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

#### Modo di somministrazione

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

Humira è disponibile in altre concentrazioni e presentazioni.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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 Humira. Poiché l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

La terapia con Humira 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, coccidioomicosi o blastomicosi, il rischio ed i benefici del trattamento con Humira devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere *Altre infezioni opportunistiche*).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Humira 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 Humira 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 Humira 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.

### *Gravi infezioni*

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

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 Humira. Sono stati riportati casi di tubercolosi polmonare ed extra-polmonare (ovvero disseminata).

Prima di iniziare la terapia con Humira, 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 Promemoria per il Paziente. I medici 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 Humira 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 Humira 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 a base di Humira 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 Humira. Nel corso del trattamento con Humira, 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 Humira, 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 Humira 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 Humira. 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 Humira 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 Humira, 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 Humira 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 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 Humira 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 Humira, 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-Barré. Deve essere usata cautela nell'uso di Humira in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Humira 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 Humira 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, reazioni allergiche gravi associate con Humira sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con Humira durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di Humira. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Humira 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 Humira, non è stata evidenziata alcuna inibizione dell'ipersensibilità ritardata, né 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 antagonisti del TNF (inizio della terapia  $\leq$  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 Humira 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 azatioprina o 6-mercaptopurina e Humira. Nei pazienti trattati con Humira 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 Humira è continuato dopo lo sviluppo di neoplasia. Pertanto, il trattamento con Humira in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con Humira, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o soggetti con 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 con COPD, così come in pazienti con aumentato rischio di neoplasia dovuto 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 con colite ulcerosa che sono ad aumentato rischio di displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti con 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 Humira, 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 Humira 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 Humira.

### 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 con 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 Humira.

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

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

### 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 Humira sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. Humira deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). Humira è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Humira deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

### Processi autoimmuni

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

#### 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 Humira non peggiora o causa stenosi.

#### Anziani

La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti di età superiore a 65 anni (3,7%) trattati con Humira è stata superiore rispetto a quelli di età inferiore a 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.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La terapia con Humira è stata studiata in monoterapia e in combinazione con metotressato in pazienti con artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica. Quando Humira è stato somministrato in combinazione con metotressato la formazione di anticorpi è stata inferiore rispetto alla monoterapia. La somministrazione di Humira 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 Humira e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

La combinazione di Humira 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

Le donne in età fertile devono considerare l'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Humira.

#### Gravidanza

Un numero elevato (circa 2100) di gravidanze esposte ad adalimumab, raccolte in modo prospettico, che hanno portato a nati vivi con esiti noti e che includevano più di 1500 gravidanze esposte durante il primo trimestre, non ha indicato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

In un registro di coorte prospettico, sono state arruolate 257 donne con artrite reumatoide (AR) o malattia di Crohn (MC) trattate con adalimumab almeno durante il primo trimestre di gravidanza e 120 donne con AR o MC non trattate con adalimumab. L'endpoint primario è stato la prevalenza di gravi difetti alla nascita. Il tasso delle gravidanze che si sono concluse con la nascita di almeno un neonato vivo con un grave difetto alla nascita è stato 6/69 (8,7%) nelle donne con AR trattate con adalimumab e 5/74 (6,8%) nelle donne con AR non trattate (OR non aggiustato 1,31; 95% IC 0,38-4,52) e 16/152 (10,5%) nelle donne con MC trattate con adalimumab e 3/32 (9,4%) nelle donne con MC non trattate (OR non aggiustato 1,14, 95% IC 0,31-4,16). L'OR aggiustato (che considera le differenze rispetto al baseline) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle

non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dalle limitazioni metodologiche dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

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

A causa dell'inibizione del TNF $\alpha$ , la somministrazione di adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. Adalimumab deve essere utilizzato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

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 (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad adalimumab nell'utero non è raccomandata fino a 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

### Allattamento

Le limitate informazioni dalla letteratura pubblicata indicano che adalimumab è escreto nel latte materno in concentrazioni molto basse e che la concentrazione di adalimumab nel latte umano è pari allo 0,1% - 1% del livello sierico della madre. Somministrate per via orale, le immunoglobuline G sono sottoposte a proteolisi intestinale ed hanno una scarsa biodisponibilità. Non si ritiene che possa avere effetti su neonati/lattanti. Conseguentemente, Humira può essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Humira è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici registrativi controllati e in aperto per un periodo fino a 60 mesi o superiore. Tali studi sono stati effettuati su pazienti con 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 con spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante), 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 Humira 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 Humira 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 gravi reazioni avverse per Humira. I farmaci anti-TNF, come Humira, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro. A seguito della somministrazione di Humira, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali e potenzialmente 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 ed è riportata nella Tabella 6 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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 compare un asterisco (\*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

**Tabella 6**  
**Effetti indesiderati**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	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 <sup>1)</sup>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup>
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T 1), Carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle) <sup>1)</sup> , sarcoma di Kaposi
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 <sup>1)</sup> , vasculite
	Raro	Anafilassi <sup>1)</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperlipidemia
	Comune	Ipokaliemia, iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia, iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, Insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	Accidente cerebrovascolare <sup>1</sup> ), 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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Non comune	Infarto del miocardio <sup>1)</sup> , aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, vampate, ematoma
	Non comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare <sup>1)</sup> , interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica <sup>1)</sup>
	Raro	Fibrosi polmonare <sup>1)</sup>
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome sicca
	Non comune	Pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale <sup>1)</sup>



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina
	Raro	Epatite riattivazione dell'epatite B 1), epatite autoimmune 1)
	Non nota	Insufficienza epatica 1)
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo)
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolosa 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) reazione cutanea lichenoidale 1)
	Non nota	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite <sup>1)</sup>
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi lupus eritematoso sistemico
	Raro	Sindrome simile al lupus <sup>1)</sup>
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza 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 <sup>1)</sup>
	Non comune	Infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi della coagulazione e disturbi emorragici (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi anti-DNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non nota	Aumento di peso <sup>2)</sup>
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

<sup>1)</sup> tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee

<sup>2)</sup> La variazione ponderale media rispetto al basale per adalimumab era compresa tra 0,3 kg e 1,0 kg per le indicazioni per adulti rispetto a (meno) - 0,4 kg e 0,4 kg per il placebo nell'arco di un periodo di trattamento di 4-6 mesi. È stato osservato anche un aumento di peso di 5-6 kg in studi di estensione a lungo termine con esposizioni medie di circa 1-2 anni in assenza di un gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Crohn e colite ulcerosa. Il meccanismo alla base di questo effetto non è chiaro, ma potrebbe essere associato all'effetto antinfiammatorio di adalimumab.

## Uveite

Il profilo di sicurezza nei pazienti con uveite trattati con Humira a settimane alterne è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di Humira.

## 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 Humira 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 medicinale.

### *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 Humira 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 Humira dopo la remissione dell'infezione.

L'incidenza di infezioni gravi è stata di 0,04 per paziente/anno nel gruppo trattato con Humira 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 Humira 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, istoplasmosi disseminata o extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidosi, aspergilloso 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 Humira ai pazienti con artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state 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 Humira ai pazienti pediatrici con Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira 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. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira a pazienti pediatrici con uveite, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 60 pazienti pediatrici con un'esposizione di 58,4 anni-paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con Humira 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 spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico sono state osservate 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 Humira *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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni-paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinate parti controllate 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 anni-paziente di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è circa 8,5 per 1.000 anni-paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è circa 9,6 per 1.000 anni-paziente e il tasso osservato di linfomi è circa 1,3 per 1.000 anni-paziente.

In una esperienza post-marketing dal gennaio 2003 al dicembre 2010, principalmente in pazienti con artrite reumatoide, il tasso riportato di neoplasie è circa 2,7 per 1.000 anni trattamento-paziente. I tassi riportati rispettivamente per carcinomi cutanei non melanotici e linfomi sono 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 degli studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, a vari intervalli temporali, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con Humira e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo al basale, ha presentato valori positivi alla ventiquattresima settimana. Due pazienti su 3.441 trattati con Humira 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 Humira in pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica con una durata del periodo di controllo che va da 4 a 104 settimane, 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 Humira e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che avevano da 4 a 17 anni di età e in pazienti con artrite associata ad entesite, da 6 a 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 Humira e nell'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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con Humira in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e <4 anni.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 Humira e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira, in pazienti con malattia di Crohn 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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nel 2,6% (5/192) dei pazienti, di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori al basale.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira in pazienti con psoriasi a placche con una durata del periodo di controllo che va da 12 a 24 settimane, 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 Humira e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira in pazienti pediatriche 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 Humira (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 Humira 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 Humira e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi ALT 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 Humira e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a Humira 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](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non è stata osservata tossicità dose-limitante 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- $\alpha$ ). Codice ATC: L04AB04

#### 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 Humira, 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 Humira. I pazienti trattati con Humira hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni ematologici dell'inflammatione cronica.

Dopo trattamento con Humira, anche nei pazienti con Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare, malattia di Crohn, colite ulcerosa e Idrosadenite Suppurativa è stata osservata una rapida diminuzione dei livelli di PCR (proteina C reattiva). Nei pazienti con 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 TNF $\alpha$ . Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Artrite reumatoide dell'adulto*

Humira è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di Humira 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  $\geq 18$  anni, con artrite reumatoide attiva di grado moderato-severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD e con risposta inadeguata al 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. Humira 20, 40 o 80 mg o placebo sono stati somministrati a settimane alterne per 24 settimane.

Nello studio AR II sono stati studiati 544 pazienti di età  $\geq 18$  anni, con artrite reumatoide attiva di grado moderato-severo, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di Humira 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  $\geq 18$  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 Humira a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di Humira 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 Humira/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 di Humira in 636 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo e con età  $\geq 18$  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 Humira o placebo ogni due settimane per 24 settimane.

Lo studio AR V ha valutato 799 pazienti adulti mai trattati in precedenza con metotressato e con artrite reumatoide precoce attiva di grado moderato-grave (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di Humira somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di Humira 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 Humira è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

L'endpoint 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'endpoint 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 un ulteriore endpoint primario rappresentato dal ritardo della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'endpoint primario di variazione della qualità di vita.

### Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con Humira 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 7.

**Tabella 7**  
**Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo**  
**(percentuale di pazienti)**

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

<sup>a</sup> studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane

<sup>b</sup> 40 mg di Humira somministrato ogni due settimane

<sup>c</sup> MTX = metotressato

\*\*p<0,01, Humira *versus* placebo

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 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 sono stati seguiti fino a 10 anni. Su un totale di 207 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di Humira a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira 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 Humira, in combinazione con la terapia convenzionale, è stata migliore in misura statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a terapia convenzionale (p<0,001).

Negli studi AR I-IV, i pazienti trattati con Humira hanno raggiunto risposte ACR 20 e 50 statisticamente significative rispetto al placebo già entro 1-2 settimane dall'inizio del trattamento.

Nello studio AR V, nei pazienti con artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia associata Humira/metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con Humira alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere Tabella 8).

**Tabella 8**  
**Risposte ACR nello studio AR V**  
**(percentuale di pazienti)**

Risposta	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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
<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney. <sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney <sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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 erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di Humira a settimane alterne, 170 pazienti hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira/metotressato ha raggiunto remissione clinica (DAS28 (PCR) < 2,6) rispetto al 20,6% dei pazienti trattati con metotressato in monoterapia ed al 23,4% dei pazienti che aveva ricevuto Humira in monoterapia. La terapia associata Humira/metotressato si è rivelata superiore dal punto di vista clinico e statistico alle monoterapie con metotressato ( $p < 0,001$ ) e Humira ( $p < 0,001$ ) 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 Humira in monoterapia o alla terapia associata Humira/metotressato e che erano stati arruolati nella fase di estensione in aperto dello studio, 171 hanno completato i 10 anni di trattamento con Humira. 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 Humira 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 Humira/MTX hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo MTX, a 6 e 12 mesi (vedere Tabella 9).



Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale è stata mantenuta per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con Humira 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 Humira 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 9**  
**Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III**

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

<sup>a</sup>metotressato

<sup>b</sup>Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e Humira.

<sup>c</sup>Basato sull'analisi a ranghi.

<sup>d</sup>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 10).

**Tabella 10**  
**Variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V**

	MTX n=257 (95% intervallo di confidenza)	Humira n=274 (95% intervallo di confidenza)	Humira/MTX n=268 (95% intervallo di confidenza)	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

<sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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  $\leq 0,5$ ) è stata significativamente maggiore con la terapia associata Humira/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 Humira (rispettivamente 50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ ).

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 Humira in monoterapia e della terapia associata Humira/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 correlata allo stato di salute 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, che è stato un endpoint primario prespecificato dello studio AR III alla 52 settimana. Tutti gli schemi terapeutici con Humira nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti maggiori in misura statisticamente significativa 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 Humira con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con Humira 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 Humira/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con Humira 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.

### *Psoriasi a placche negli adulti*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state studiate in pazienti adulti con psoriasi cronica a placche ( $BSA \geq 10\%$  e  $PASI \geq 12$  o  $\geq 10$ ) che erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, durante gli studi randomizzati in doppio cieco. Il 73% dei pazienti arruolati negli studi I e II sulla psoriasi era stato precedentemente sottoposto a terapia sistemica o fototerapica. La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state studiate anche nei pazienti adulti con 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 Humira ad una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, a settimane alterne, somministrata a partire 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 Humira pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta  $\geq$  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 Humira, 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 al basale relativo al PGA è risultato di grado "moderato" (nel 53% dei soggetti inclusi), "grave" (nel 41%) e "molto grave" (nel 6%).

Lo studio II sulla psoriasi (CHAMPION) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di Humira 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 Humira alla dose iniziale di 80 mg seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale). Non sono disponibili dati che mettano a confronto Humira e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta  $\geq$ 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%).

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 Humira è stato somministrato per un periodo aggiuntivo di almeno 108 settimane.

Negli studi I e II sulla psoriasi, un endpoint primario è stato rappresentato dalla percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 dal valore basale alla settimana 16 (vedere Tabelle 11 e 12).

**Tabella 11**  
**Studio I sulla psoriasi (REVEAL) - Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	<b>Placebo</b> N=398 n (%)	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: Guarigione/Marcato</b> <b>miglioramento</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di centre-adjusted rate		
<sup>b</sup> p<0,001, Humira vs. placebo		

**Tabella 12**  
**Studio II sulla psoriasi (CHAMPION) Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	<b>Placebo</b> N=53 n (%)	<b>MTX</b> N=110 n (%)	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA:</b> <b>Guarigione/Marcato</b> <b>miglioramento</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p<0,001 Humira vs. placebo			
<sup>b</sup> p<0,001 Humira vs. metotressato			
<sup>c</sup> p<0,01 Humira vs. placebo			
<sup>d</sup> p<0,05 Humira vs. metotressato			

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, nel 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 Humira, p<0,001, si è verificata una "perdita di risposta adeguata" (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima o alla 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 arruolati nello studio di 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 che avevano ottenuto una risposta PASI 75 alla settimana 16 e alla settimana 33 hanno ricevuto la terapia con Humira fino alla settimana 52, ed hanno continuato la somministrazione di Humira 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 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, 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 mediano alla 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 16 settimane di terapia, indipendentemente dal fatto di aver avuto o meno riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione del 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 di 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 Humira rispetto al placebo in 72 pazienti con 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 Humira 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 maggiore in misura statisticamente significativa di pazienti che aveva ricevuto Humira, 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 Humira rispetto al placebo in 217 pazienti adulti con psoriasi ungueale da moderata a severa. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di Humira 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 Humira 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 13). Il trattamento con Humira ha dimostrato un beneficio

terapeutico nei pazienti con psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA $\geq$ 10% (60% dei pazienti) e BSA<10% e  $\geq$ 5% (40% dei pazienti)).

**Tabella 13**  
**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	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Humira 40 mg a settimane alterne N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado $\geq$ 2 (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI totale (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> p<0,001, Humira vs. placebo					

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

#### *Malattia di Crohn negli adulti*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in oltre 1500 pazienti con Malattia di Crohn, da moderatamente a gravemente attiva (Crohn's Disease Activity Index = Indice di Attività della Malattia di Crohn (CDAI)  $\geq$  220 e  $\leq$  450) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di aminosalicilati, di corticosteroidi, e/o agenti immunomodulatori e l'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 2 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 Humira 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 Humira alla settimana 0 e 80 mg di Humira 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 di Humira 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 (diminuzione dell'indice CDAI  $\geq$  70) alla settimana 4 sono stati stratificati e analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica 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 14.

**Tabella 14**  
**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	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 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 Humira 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 ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica 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 15. I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF.

Alla settimana 56, le ospedalizzazioni e gli interventi chirurgici correlati alla malattia erano ridotti in modo statisticamente significativo con adalimumab rispetto al placebo.

**Tabella 15**  
**Mantenimento della Remissione e della Risposta Clinica**  
**(Percentuale di Pazienti)**

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

\*  $p < 0,001$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

\*\*  $p < 0,02$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

<sup>a</sup>di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

Tra i pazienti che non hanno evidenziato una risposta alla settimana 4, il 43% dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di Humira ha manifestato una risposta entro la settimana 12 rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta 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 dagli 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 di vita

Negli Studi CD I e CD II, alla settimana 4 era raggiunto un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio totale del questionario IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire) nei pazienti randomizzati a Humira 80/40 mg e 160/80 mg rispetto al placebo ed era visto alla settimana 26 e 56 nello Studio CD III come pure tra i gruppi di trattamento con adalimumab rispetto al gruppo placebo.

#### Uveite dell'adulto

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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 all'ingresso nello studio

una dose standardizzata di prednisone pari a 60 mg/die per 2 settimane seguita da un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide entro la 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 entro la 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).

I pazienti che hanno completato gli Studi UV I e UV II erano eleggibili per essere arruolati in uno studio di estensione a lungo termine non controllato della durata originariamente programmata di 78 settimane. I pazienti sono stati autorizzati a continuare il medicinale in studio oltre la Settimana 78 fino a quando hanno avuto accesso ad Humira.

### Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con Humira rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 16). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di Humira sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 1).

**Tabella 16**  
**Tempo al fallimento del trattamento negli studi UV I e UV II**

<b>Analisi Trattamento</b>	<b>N</b>	<b>Fallimento N (%)</b>	<b>Mediana del tempo al fallimento (mesi)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>IC al 95% per l'HR<sup>a</sup></b>	<b>Valore P<sup>b</sup></b>
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello Studio UV I</b>						
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
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello Studio UV II</b>						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV <sup>c</sup>	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 dovuti a motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

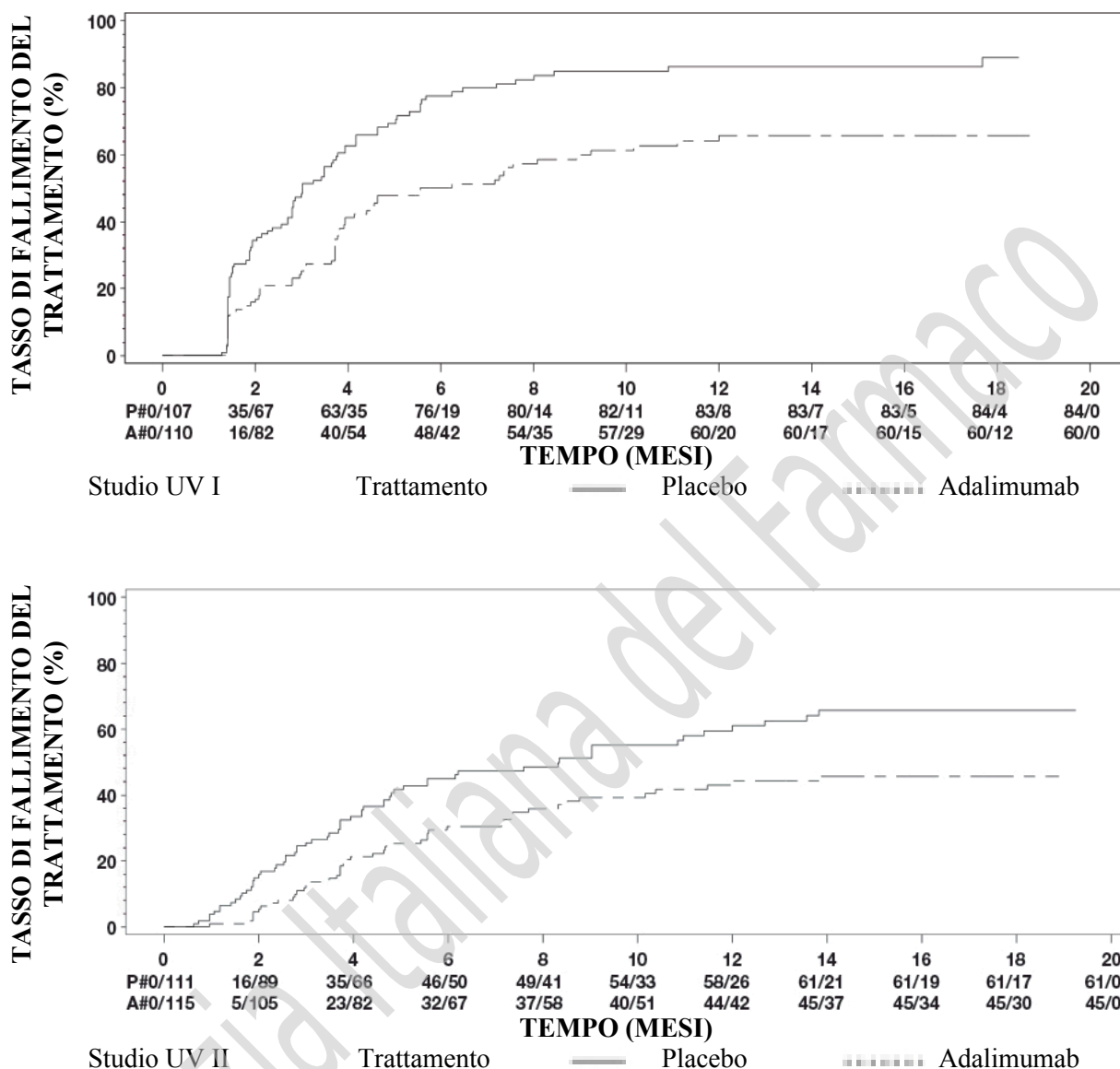
<sup>a</sup> HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

<sup>b</sup> Valore P bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

<sup>c</sup> NV = non valutabile. Meno della metà dei soggetti a rischio ha avuto un evento.



**Figura 1: 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# = HUMIRA (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 424 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 60 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. a causa di deviazioni o per complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 364 pazienti rimanenti, 269 pazienti valutabili (74%) hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 216 (80,3%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dose concomitante di steroidi  $\leq 7,5$  mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA era migliorata o mantenuta (deteriorazione  $< 5$  lettere) nell'88,6% degli occhi alla settimana 78. I dati oltre la settimana 78 sono stati generalmente coerenti con questi risultati, ma il numero di soggetti arruolati è diminuito dopo questo periodo. Complessivamente tra i pazienti che hanno interrotto lo studio, il 18% ha

interrotto a causa di eventi avversi, e l' 8% 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. Humira 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 Humira 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

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.

Nei pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 4 e 17 anni, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 15,8% dei pazienti (27/171) trattati con adalimumab.

Nei pazienti ai quali non è stato somministrato contemporaneamente metotressato, l'incidenza è stata pari al 25,6% (22/86) rispetto al 5,9% (5/85), quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato. In pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 a < 4 anni di età o con 4 anni o più di età ed un peso inferiore ai 15 kg, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 7% (1/15) dei pazienti, e l'unico paziente era stato sottoposto alla terapia concomitante con metotressato.

Nei pazienti con artrite associata ad entesite, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 10,9% (5/46) dei pazienti trattati con adalimumab. Nei pazienti ai quali non è stato somministrato metotressato in concomitanza, l'incidenza è stata del 13,6% (3/22), rispetto all'8,3% (2/24) quando adalimumab è stato utilizzato in combinazione con metotressato.

I pazienti degli studi I, II e III sull'artrite reumatoide sono stati esaminati a vari intervalli di tempo per valutare gli anticorpi anti-adalimumab durante il periodo da 6 a 12 mesi. Negli studi clinici registrativi, gli anticorpi anti-adalimumab sono stati riscontrati nel 5,5% (58/1053) dei pazienti trattati con adalimumab, rispetto allo 0,5% (2/370) dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti a cui non è stato somministrato contemporaneamente il metotressato, l'incidenza è stata del 12,4%, rispetto allo 0,6% quando adalimumab è stato usato in combinazione con metotressato.

Nei pazienti con psoriasi pediatrica sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 5/38 soggetti (13%) trattati con 0,8 mg/kg di adalimumab in monoterapia.

Nei pazienti adulti con psoriasi, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 77/920 (8,4%) soggetti trattati con adalimumab in monoterapia.

In pazienti adulti con psoriasi a placche trattati a lungo termine in monoterapia con adalimumab che hanno partecipato ad uno studio di sospensione e di ri-trattamento, la percentuale di positività per anticorpi anti-adalimumab dopo la ripresa del trattamento (11 casi su 482 soggetti, 2,3%) si è mostrata simile a quella osservata prima della sospensione del farmaco (11 casi su 590 soggetti, 1,9%).

Nei pazienti in età pediatrica con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab è stato del 3,3% nei pazienti in trattamento con adalimumab.

Nei pazienti con malattia di Crohn, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 7/269 pazienti (2,6%).

Nei pazienti adulti con uveite non infettiva, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 4,8% (12/249) dei pazienti trattati con adalimumab.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche del prodotto, il confronto fra le quantità di anticorpi con quelle di altri prodotti non è appropriato.

### Popolazione pediatrica

#### *Artrite idiopatica giovanile (JIA)*

#### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli, in 171 bambini (di età compresa tra 4 e 17 anni) con 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<sup>2</sup> di Humira 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 17.

**Tabella 17**

#### **Distribuzione dei pazienti per età e per dose di adalimumab somministrata durante la fase OL LI**

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

I pazienti che avevano dimostrato una risposta ACR30 pediatrica alla 16<sup>a</sup> settimana possedevano i requisiti necessari per essere randomizzati nella fase dello studio in doppio cieco (Double Blind = DB) ed hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di Humira 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% ( $\geq 30\%$ ) 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 idonei per essere ammessi alla fase di estensione in aperto.

**Tabella 18**  
**Risposta PedACR 30 nel corso dello studio JIA**

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

<sup>a</sup> Le risposte PedACR 30/50/70 alla 48a settimana sono risultate significativamente maggiori rispetto a quelle ottenute nei pazienti trattati con placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> 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 Humira nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di età al basale compresa tra 4 e 12 anni e 8 appartenenti al gruppo di età al basale compresa tra 13 e 17 anni, sono stati trattati per 6 anni o più.

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e meno pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia combinata Humira e MTX rispetto al trattamento con Humira somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di Humira 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 Humira è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2- <4 anni di età o 4 anni di età o più e peso <15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a gravemente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di Humira 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 percentuali 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 Humira nel corso della fase di estensione in aperto (OLE). In totale, 20 soggetti erano trattati per 60 settimane o oltre.

#### Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di Humira, 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 (OL), durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di Humira, 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 Humira 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 Humira che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico negli endpoint secondari, 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.

### *Psoriasi a placche pediatrica*

L'efficacia di Humira è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, su 114 pazienti pediatrici a partire da 4 anni d'età con psoriasi cronica a placche grave (definita da un Physician's Global Assessment (PGA)  $\geq 4$  o BSA  $> 20\%$  o BSA  $> 10\%$  con lesioni molto spesse o Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 20$  o  $\geq 10$  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 Humira 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 Humira 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 <sup>a</sup> N=37	Humira 0,8 mg/kg a settimane alterne N=38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Guarigione/Marcato miglioramento <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)
<sup>a</sup> MTX = metotressato		
<sup>b</sup> P=0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX		
<sup>c</sup> P=0,083, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX		

A 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 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.

## Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Humira 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 20.

**Tabella 20**  
**Regime di mantenimento**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Bassa dose</b>	<b>Dose standard</b>
< 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 21. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 22.

<b>Tabella 21</b> <b>Studio della Malattia di Crohn Pediatrica</b> <b>PCDAI di Remissione Clinica e di Risposta</b>			
	<b>Dose standard</b> <b>40/20 mg a</b> <b>settimane</b> <b>alterne</b> <b>N = 93</b>	<b>Bassa</b> <b>dose20/10 mg a</b> <b>settimane</b> <b>alterne</b> <b>N = 95</b>	<b>valore P *</b>
<b>Settimana 26</b>			
Remissione clinica	38,7%	28,4%	0,075
Risposta clinica	59,1%	48,4%	0,073
<b>Settimana 52</b>			
Remissione clinica	33,3%	23,2%	0,100
Risposta clinica	41,9%	28,4%	0,038
* confronto valore P per Dose Standard <i>versus</i> Bassa Dose.			

<b>Tabella 22</b>			
<b>Studio della Malattia di Crohn Pediatrica</b>			
<b>Discontinuazione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola</b>			
	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne</b>	<b>Dose Bassa 20/10 mg a settimane alterne</b>	<b>Valore P<sup>1</sup></b>
<b>Corticosteroidi discontinuati</b>	<b>N= 33</b>	<b>N=38</b>	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Discontinuazione di Immunomodulatori<sup>2</sup></b>	<b>N=60</b>	<b>N=57</b>	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remissione della Fistola<sup>3</sup></b>	<b>N=15</b>	<b>N=21</b>	
Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
Settimana 52	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup>confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa.

<sup>2</sup>la terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica

<sup>3</sup>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.

#### *Uveite pediatrica*

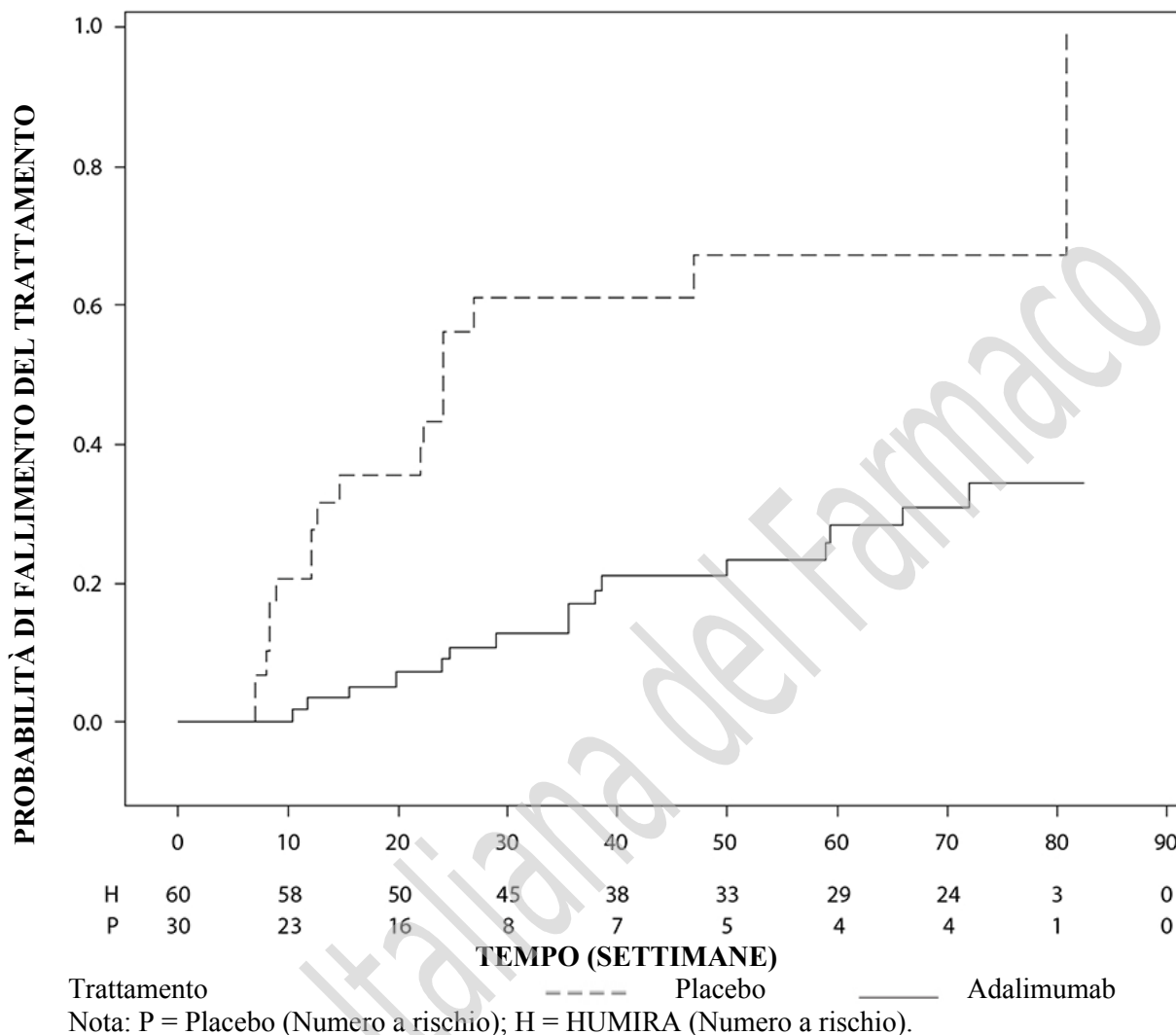
La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici da 2 a <18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento con metotressato. I pazienti hanno ricevuto placebo oppure 20 mg di adalimumab (se <30 kg) o 40 mg di adalimumab (se ≥30 kg) a settimane alterne in combinazione con la loro dose basale di metotressato.

L'endpoint primario era il "tempo al fallimento del trattamento". I criteri che definivano il fallimento del trattamento erano il peggioramento o l'assenza prolungata di un miglioramento dell'infiammazione oculare, il miglioramento parziale con sviluppo di comorbidità oculari prolungate o peggioramento delle comorbidità oculari esistenti, l'uso non consentito di medicinali concomitanti e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo prolungato.

#### *Risposta clinica*

Adalimumab ha ritardato in misura significativa il tempo al fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 2,  $P < 0,0001$  dal test dei ranghi logaritmici). La mediana del tempo al fallimento del trattamento è stata di 24,1 settimane per i soggetti trattati con placebo, mentre la mediana del tempo al fallimento del trattamento è risultata non valutabile per i soggetti trattati con adalimumab in quanto meno di metà di questi soggetti è andata incontro a fallimento del trattamento. Adalimumab ha ridotto in maniera significativa il rischio di fallimento del trattamento nella misura del 75% rispetto al placebo, come evidenziato dal rapporto di rischio (HR = 0,25 [IC al 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 2: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica**



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione sottocutanea di 24 mg/m<sup>2</sup> (massimo 40 mg) a settimane alterne a pazienti di età da 4 a 17 anni con artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA) il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab (valori misurati dalla settimana 20 alla 48) è stato di 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) in co-somministrazione con metotressato.

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<sup>2</sup> il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab è stato di 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) in co-somministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m<sup>2</sup> (massimo 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 con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 11,8 ± 4,3 µg/ml in co-somministrazione con metotressato.



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

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 ( $\pm$ SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano  $15,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/ml per i pazienti  $\geq$  40 kg (160/80 mg) e  $10,6 \pm 6,1$   $\mu$ g/ml per i pazienti < 40 kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml per il gruppo a Dose Standard e  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano 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 ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, a settimana) e  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, a settimana).

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite 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). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore a 6 anni. Le esposizioni previste indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

#### 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  $\mu$ g/ml (95% IC: 1-6  $\mu$ g/ml).

I rapporti esposizione-risposta tra la concentrazione di adalimumab e l'efficacia in pazienti pediatrici con 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. PASI75 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  $\mu$ g/ml (95% IC 0,4-47,6 e 1,9-10,5, rispettivamente).

#### Adulti

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 con artrite reumatoide sono state 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 all'equilibrio sono state in media di circa 5  $\mu$ g/ml (senza terapia concomitante con metotressato) e 8-9  $\mu$ g/ml (in combinazione con metotressato). I livelli sierici minimi di adalimumab all'equilibrio a seguito di dosaggi sottocutanei da 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane o settimanalmente sono aumentati in maniera pressoché dose-dipendente.

Nei pazienti adulti con psoriasi, la media delle concentrazioni minime allo stato stazionario erano di 5 µg/ml durante il trattamento in monoterapia con adalimumab 40 mg a settimane alterne.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la dose di carico con 80 mg di Humira alla settimana 0 seguita da 40 mg di Humira 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 Humira alla settimana 0 seguita da 80 mg di Humira 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 minimi all'equilibrio di circa 7 µg/ml nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di Humira ogni due settimane.

Nei pazienti adulti con 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  $\geq$  40 kg con MC).

### 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.

### Insufficienza epatica o renale

Humira non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica o renale

## **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 di genotossicità.

È stato condotto uno studio sulla tossicità nello sviluppo embrio-fetale/sviluppo perinatale in scimmie cinomologhe 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 con adalimumab 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Polisorbato 80  
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**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Una singola siringa pre-riempita di Humira può essere conservata a temperature fino a un massimo di 25°C per un periodo di non oltre 14 giorni. La siringa deve essere protetta dalla luce e gettata se non usata durante il periodo dei 14 giorni.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Humira 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita (vetro tipo I) monouso, con uno stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezione da:

2 siringhe pre-riempite (0,2 ml di soluzione sterile), ognuna con 1 tampone imbevuto di alcool, in un blister.

### **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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

EU/1/03/256/022

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 08 settembre 2003

Data del rinnovo più recente: 08 settembre 2008

## **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>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humira 40 mg/0,8 ml soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino 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).

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 idiopatica giovanile

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

Humira in combinazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti da 2 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD). Humira 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). Humira non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

##### *Artrite associata ad entesite*

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

#### Psoriasi a placche pediatrica

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

#### Idrosadenite suppurativa negli adolescenti

Humira è indicato per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa (acne inversa) attiva di grado da moderato a severo negli adolescenti dai 12 anni di età con una risposta inadeguata alla terapia sistemica convenzionale per l'idrosadenite suppurativa (*hidradenitis suppurativa*, HS) (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

## Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Humira è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (da 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 pediatrica

Humira è indicato per il trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi e/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che sono intolleranti o hanno controindicazioni mediche per tali terapie.

## Uveite pediatrica

Humira è indicato per il trattamento dell'uveite anteriore pediatrica cronica non infettiva nei pazienti dai 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o per i quali la terapia convenzionale non è appropriata.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Humira, 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 Humira, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

## Posologia

### Popolazione pediatrica

#### *Artrite idiopatica giovanile*

#### Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni d'età

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
10 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 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 attentamente riconsiderata.

Non c'è un uso rilevante di Humira nei pazienti di età inferiore a 2 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Artrite associata ad entesite

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
15 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Psoriasi a placche pediatrica

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
15 kg fino a < 30 kg	Dose iniziale di 20 mg, seguita da 20 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale
≥ 30 kg	Dose iniziale di 40 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale

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 Humira, occorre seguire le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

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

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore a 4 anni per questa indicazione.

Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea. Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Idrosadenite suppurativa negli adolescenti (dai 12 anni d'età, di almeno 30 kg di peso)*

Non ci sono studi clinici con Humira in pazienti adolescenti con HS.

La posologia di Humira in questi pazienti è stata determinata sulla base di modelli e simulazione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Humira è di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla settimana 1 attraverso iniezione sottocutanea.

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

Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con Humira. Durante il trattamento con Humira si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica sulle lesioni correlate all'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 Humira.

La valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento continuato a lungo termine deve essere effettuata periodicamente (vedere i dati relativi agli adulti nel paragrafo 5.1).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 12 anni in questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Malattia di Crohn in pazienti pediatrici*

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

**Tabella 4. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con malattia di Crohn**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla Settimana 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li></ul>	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2</li></ul>	40 mg a settimane alterne

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

- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 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 Humira nei bambini di età inferiore a 6 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Colite ulcerosa pediatrica*

La dose raccomandata di Humira per i pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da colite ulcerosa è basata sul peso corporeo (Tabella 5). Humira è somministrato mediante iniezione sottocutanea.

**Tabella 5. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Colite Ulcerosa**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla Settimana 4*</b>
<40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg alla Settimana 0 (somministrati in due iniezioni da 40 mg nello stesso giorno) e</li><li>• 40 mg alla Settimana 2 (somministrati con una sola iniezione da 40 mg)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg a settimane alterne</li></ul>
≥40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg alla Settimana 0 (somministrati con quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) e</li><li>• 80 mg alla Settimana 2 (somministrati con due iniezioni da 40 mg in un giorno)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg a settimane alterne</li></ul>

\* I pazienti pediatrici che compiono 18 anni di età durante il trattamento con Humira devono continuare la dose di mantenimento prescritta.

La continuazione della terapia oltre le 8 settimane deve essere attentamente considerata nei pazienti che non mostrano segni di risposta entro questo periodo di tempo.

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

Humira può essere disponibile in diverse concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Uveite pediatrica*

La dose raccomandata di Humira nei pazienti pediatrici con uveite da 2 anni di età è basata sul peso corporeo (Tabella 6). Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

Nell'uveite pediatrica, non c'è esperienza nel trattamento con Humira senza terapia concomitante con metotressato.

**Tabella 6. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Uveite**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
< 30 kg	20 mg a settimane alterne in associazione con metotressato
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne in associazione con metotressato



Quando si inizia la terapia con Humira, è possibile somministrare una dose di carico da 40 mg per i pazienti con peso < 30 kg o 80 mg per i pazienti con peso ≥ 30 kg una settimana prima dell'inizio della terapia di mantenimento. Non sono disponibili dati clinici sull'uso della dose di carico di Humira nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore a 2 anni per questa indicazione.

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

Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea. Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Insufficienza renale e/o epatica

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

#### Modo di somministrazione

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

Humira è disponibile in altre concentrazioni e presentazioni.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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 Humira. Poiché l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

La terapia con Humira 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 Humira devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere *Altre infezioni opportunistiche*).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Humira 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 Humira 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 Humira 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.

### *Gravi infezioni*

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

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 Humira. Sono stati riportati casi di tubercolosi polmonare ed extra-polmonare (ovvero disseminata).

Prima di iniziare la terapia con Humira, 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 Promemoria per il Paziente. I medici 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 Humira 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 Humira 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 a base di Humira 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 Humira. Nel corso del trattamento con Humira, 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 Humira, 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 Humira 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 Humira. 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 Humira 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 Humira, 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 Humira 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 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 Humira 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 Humira, 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-Barré. Deve essere usata cautela nell'uso di Humira in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Humira 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 Humira 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, reazioni allergiche gravi associate con Humira sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con Humira durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di Humira. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Humira 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 Humira, non è stata evidenziata alcuna inibizione dell'ipersensibilità ritardata, né 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 antagonisti del TNF (inizio della terapia  $\leq$  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 Humira 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 azatioprina o 6-mercaptopurina e Humira. Nei pazienti trattati con Humira 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 Humira è continuato dopo lo sviluppo di neoplasia. Pertanto, il trattamento con Humira in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con Humira, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o 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 dovuto 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 Humira, 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 Humira 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 Humira.

## 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 Humira.

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

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

## 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 Humira sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. Humira deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). Humira è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Humira deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

## Processi autoimmuni

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

### 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 Humira non peggiora o causa stenosi.

### Anziani

La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti di età superiore ai 65 anni (3,7%) trattati con Humira 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.

### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 0,8 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La terapia con Humira è stata studiata in monoterapia e in combinazione con metotressato in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica. Quando Humira è stato somministrato in combinazione con metotressato la formazione di anticorpi è stata inferiore rispetto alla monoterapia. La somministrazione di Humira 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 Humira e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

La combinazione di Humira 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

Le donne in età fertile devono considerare l'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Humira.

## Gravidanza

Un numero elevato (circa 2100) di gravidanze esposte ad adalimumab, raccolte in modo prospettico, che hanno portato a nati vivi con esiti noti e che includevano più di 1500 gravidanze esposte durante il primo trimestre, non ha indicato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

In un registro di coorte prospettico, sono state arruolate 257 donne con artrite reumatoide (AR) o malattia di Crohn (MC) trattate con adalimumab almeno durante il primo trimestre di gravidanza e 120 donne con AR o MC non trattate con adalimumab. L'endpoint primario è stato la prevalenza di gravi difetti alla nascita. Il tasso delle gravidanze che si sono concluse con la nascita di almeno un neonato vivo con un grave difetto alla nascita è stato 6/69 (8,7%) nelle donne con AR trattate con adalimumab e 5/74 (6,8%) nelle donne con AR non trattate (OR non aggiustato 1,31; 95% IC 0,38-4,52) e 16/152 (10,5%) nelle donne con MC trattate con adalimumab e 3/32 (9,4%) nelle donne con MC non trattate (OR non aggiustato 1,14, 95% IC 0,31-4,16). L'OR aggiustato (che considera le differenze rispetto al baseline) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dalle limitazioni metodologiche dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

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

A causa dell'inibizione del TNF $\alpha$ , la somministrazione di adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. Adalimumab deve essere utilizzato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

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 (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad adalimumab nell'utero non è raccomandata fino a 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

## Allattamento

Le limitate informazioni dalla letteratura pubblicata indicano che adalimumab è escreto nel latte materno in concentrazioni molto basse e che la concentrazione di adalimumab nel latte umano è pari allo 0,1% - 1% del livello sierico della madre. Somministrate per via orale, le immunoglobuline G sono sottoposte a proteolisi intestinale ed hanno una scarsa biodisponibilità. Non si ritiene che possa avere effetti su neonati/lattanti. Conseguentemente, Humira può essere utilizzato durante l'allattamento.

## Fertilità

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Humira è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici registrativi 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 spondilite anchilosante), 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 Humira 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 Humira 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 gravi reazioni avverse per Humira. I farmaci anti-TNF, come Humira, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro. A seguito della somministrazione di Humira, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali e potenzialmente 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 ed è riportata nella Tabella 7 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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 compare un asterisco (\*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.



**Tabella 7**  
**Effetti indesiderati**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T 1), Carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle)1) , sarcoma di Kaposi
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	Sarcoidosi1), vasculite
	Raro	Anafilassi1)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperlipidemia
	Comune	Ipokaliemia, iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia, iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Non comune	Accidente cerebrovascolare <sup>1</sup> ), tremore, neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (e.s. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré) <sup>1</sup> )
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 <sup>1</sup> ), aritmia, Insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, vampate, ematoma
	Non comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Non comune	Embolia polmonare1), interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica1)
	Raro	Fibrosi polmonare1)
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome secca
	Non comune	Pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale1)
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina,
	Raro	Epatite riattivazione dell'epatite B 1), epatite autoimmune 1)
	Non nota	Insufficienza epatica 1)
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolosa palmoplantare) 1), orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia1), prurito
	Non comune	Sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	Eritema multiforme1), sindrome di Stevens-Johnson1), angioedema1), vasculite cutanea1) reazione cutanea lichenoidale1)
	Non nota	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite1)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 lupus1)
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza 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, piressia1)
	Non comune	Infiammazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi della coagulazione e disturbi emorragici (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi anti-DNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non nota	Aumento di peso <sup>2)</sup>
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 provenienti da segnalazioni spontanee

2) La variazione ponderale media rispetto al basale per adalimumab era compresa tra 0,3 kg e 1,0 kg per le indicazioni per adulti rispetto a (meno) - 0,4 kg e 0,4 kg per il placebo nell'arco di un periodo di trattamento di 4-6 mesi. È stato osservato anche un aumento di peso di 5-6 kg in studi di estensione a lungo termine con esposizioni medie di circa 1-2 anni in assenza di un gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Crohn e colite ulcerosa. Il meccanismo alla base di questo effetto non è chiaro, ma potrebbe essere associato all'effetto antinfiammatorio di adalimumab.

#### Idrosadenite Suppurativa

Il profilo di sicurezza di Humira utilizzato ogni settimana nei pazienti con Idrosadenite Suppurativa (HS) è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di Humira.

#### Uveite

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

#### 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 Humira 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 medicinale.

##### *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 Humira 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 Humira dopo la remissione dell'infezione.

L'incidenza di infezioni gravi è stata di 0,04 per paziente/anno nel gruppo trattato con Humira 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 Humira 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, istoplasmosi disseminata o extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidosi, aspergilloso 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 Humira ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state 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 Humira ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira 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. Durante uno studio su Humira in pazienti pediatrici affetti da colite ulcerosa, in 93 pazienti pediatrici con un'esposizione di 65,3 anni-paziente non sono state osservate neoplasie maligne. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira a pazienti pediatrici con uveite, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 60 pazienti pediatrici con un'esposizione di 58,4 anni-paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con Humira 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 spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico sono state osservate 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni-paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinate parti controllate 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 anni-paziente di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è circa 8,5 per 1.000 anni-paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è circa 9,6 per 1.000 anni-paziente e il tasso osservato di linfomi è circa 1,3 per 1.000 anni-paziente.

In una esperienza post-marketing dal gennaio 2003 al dicembre 2010, principalmente in pazienti affetti da artrite reumatoide, il tasso riportato di neoplasie è circa 2,7 per 1.000 anni trattamento-paziente. I tassi riportati rispettivamente per carcinomi cutanei non melanotici e linfomi sono 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 degli studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, a vari intervalli temporali, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con Humira e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo al basale, ha presentato valori positivi alla ventiquattresima settimana. Due pazienti su 3.441 trattati con Humira 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 Humira in pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica con una durata del periodo di controllo che va da 4 a 104 settimane, 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 Humira e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 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 Humira e nell'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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con Humira in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e <4 anni.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 Humira e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira, in pazienti con malattia di Crohn 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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nel 2,6% (5/192) dei pazienti, di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori al basale.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira in pazienti con psoriasi a placche con una durata del periodo di controllo che va da 12 a 24 settimane, 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 Humira e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira 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 Humira (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 idrosadenite 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 Humira e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Humira (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 Humira 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 Humira e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.



Uno studio controllato di fase 3 su Humira in pazienti affetti da colite ulcerosa pediatrica (N=93) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una dose di induzione aggiustata per il peso corporeo di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=63), oppure di una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1, e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=30) e, a seguire, di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne (N=31) o di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana (N=32). In tale studio sono stati riscontrati aumenti delle ALT  $\geq 3$  volte il limite superiore di normalità (ULN) nell'1,1% (1/93) dei pazienti.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi ALT 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 Humira e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a Humira 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](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non è stata osservata tossicità dose-limitante 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- $\alpha$ ). Codice ATC: L04AB04

#### 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<sub>50</sub> di 0,1-0,2 nM).

#### Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con Humira, 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 Humira. I pazienti

trattati con Humira hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni ematologici dell'inflammatione cronica.

Dopo trattamento con Humira, anche nei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare, malattia di Crohn, colite ulcerosa e Idrosadenite Suppurativa è stata 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 TNF $\alpha$ . Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Artrite reumatoide dell'adulto*

Humira è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di Humira 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  $\geq 18$  anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado moderato-severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD e con risposta inadeguata al 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. Humira 20, 40 o 80 mg o placebo sono stati somministrati a settimane alterne per 24 settimane.

Nello studio AR II sono stati studiati 544 pazienti di età  $\geq 18$  anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado moderato-severo, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di Humira 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  $\geq 18$  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 Humira a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di Humira 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 Humira/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 di Humira in 636 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo e con età  $\geq 18$  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 Humira 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 moderato-grave (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di Humira somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di Humira 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 Humira 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 un ulteriore endpoint primario rappresentato dal ritardo della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'endpoint primario di variazione della qualità di vita.

### Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con Humira 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 8.

**Tabella 8**  
**Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo**  
**(percentuale di pazienti)**

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

<sup>a</sup> studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane

<sup>b</sup> 40 mg di Humira somministrato ogni due settimane

<sup>c</sup> MTX = metotressato

\*\*p<0,01, Humira *versus* placebo

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 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 sono stati seguiti fino a 10 anni. Su un totale di 207 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di Humira a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira 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 Humira, in combinazione con la terapia convenzionale, è stata migliore in misura statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a terapia convenzionale (p<0,001).

Negli studi AR I-IV, i pazienti trattati con Humira hanno raggiunto risposte ACR 20 e 50 statisticamente significative 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 Humira/metotressato ha determinato

risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con Humira alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere Tabella 9).

**Tabella 9**  
**Risposte ACR nello studio AR V**  
**(percentuale di pazienti)**

Risposta	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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
<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney. <sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney <sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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 nei pazienti seguiti fino a 10 anni. Dei 542 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di Humira a settimane alterne, 170 pazienti hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira/metotressato ha raggiunto remissione clinica (DAS28 (PCR) < 2,6) rispetto al 20,6% dei pazienti trattati con metotressato in monoterapia ed al 23,4% dei pazienti che aveva ricevuto Humira in monoterapia. La terapia associata Humira/metotressato si è rivelata superiore dal punto di vista clinico e statistico alle monoterapie con metotressato ( $p < 0,001$ ) e Humira ( $p < 0,001$ ) 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 Humira in monoterapia o alla terapia associata Humira/metotressato e che erano stati arruolati nella fase di estensione in aperto dello studio, 171 hanno completato i 10 anni di trattamento con Humira. 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 Humira 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 Humira/MTX hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo MTX, a 6 e 12 mesi (vedere Tabella 10).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale è stata mantenuta per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con Humira 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 Humira 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 10**  
**Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III**

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

<sup>a</sup>metotressato

<sup>b</sup>Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e Humira.

<sup>c</sup>Basato sull'analisi a ranghi.

<sup>d</sup>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 11).

**Tabella 11**  
**Variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V**

	MTX n=257 (95% intervallo di confidenza)	Humira n=274 (95% intervallo di confidenza)	Humira/MTX n=268 (95% intervallo di confidenza)	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

<sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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  $\leq 0,5$ ) è stata significativamente maggiore con la terapia associata Humira/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 Humira (rispettivamente 50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ ).

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 Humira in monoterapia e della terapia associata Humira/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 correlata allo stato di salute 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, che è stato un endpoint primario prespecificato dello studio AR III alla 52 settimana. Tutti gli schemi terapeutici con Humira nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti maggiori in misura statisticamente significativa 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 Humira con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con Humira 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 Humira/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con Humira 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.

### *Psoriasi a placche negli adulti*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state studiate in pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche ( $BSA \geq 10\%$  e  $PASI \geq 12$  o  $\geq 10$ ) che erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, durante gli studi randomizzati in doppio cieco. Il 73% dei pazienti arruolati negli studi I e II sulla psoriasi era stato precedentemente sottoposto a terapia sistemica o fototerapica. La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira ad una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, a settimane alterne, somministrata a partire 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 Humira pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta  $\geq$  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 Humira, 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 al basale relativo al PGA è risultato di grado "moderato" (nel 53% dei soggetti inclusi), "grave" (nel 41%) e "molto grave" (nel 6%).

Lo studio II sulla psoriasi (CHAMPION) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di Humira 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 Humira alla dose iniziale di 80 mg seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale). Non sono disponibili dati che mettano a confronto Humira e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta  $\geq$ 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%).

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 Humira è stato somministrato per un periodo aggiuntivo di almeno 108 settimane.

Negli studi I e II sulla psoriasi, un endpoint primario è stato rappresentato dalla percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 dal valore basale alla settimana 16 (vedere Tabelle 12 e 13).

**Tabella 12**  
**Studio I sulla psoriasi (REVEAL) - Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	<b>Placebo</b> N=398 n (%)	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: Guarigione/Marcato</b> <b>miglioramento</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di centre-adjusted rate		
<sup>b</sup> p<0,001, Humira vs. placebo		

**Tabella 13**  
**Studio II sulla psoriasi (CHAMPION) Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	<b>Placebo</b> N=53 n (%)	<b>MTX</b> N=110 n (%)	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA:</b> <b>Guarigione/Marcato</b> <b>miglioramento</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p<0,001 Humira vs. placebo			
<sup>b</sup> p<0,001 Humira vs. metotressato			
<sup>c</sup> p<0,01 Humira vs. placebo			
<sup>d</sup> p<0,05 Humira vs. metotressato			

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, nel 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 Humira, p<0,001, si è verificata una "perdita di risposta adeguata" (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima o alla 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 arruolati nello studio di 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 che avevano ottenuto una risposta PASI 75 alla settimana 16 e alla settimana 33 hanno ricevuto la terapia con Humira fino alla settimana 52, ed hanno continuato la somministrazione di Humira 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 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, 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 mediano alla 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 16 settimane di terapia, indipendentemente dal fatto di aver avuto o meno riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione del 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 di 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 Humira 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 Humira 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 maggiore in misura statisticamente significativa di pazienti che aveva ricevuto Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 14). Il trattamento con Humira ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA $\geq$ 10% (60% dei pazienti) e BSA<10% e  $\geq$ 5% (40% dei pazienti)).



**Tabella 14**  
**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	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Humira 40 mg a settimane alterne N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado ≥2 (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI totale (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p<0,001, Humira vs. placebo

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

#### *Idrosadenite suppurativa negli adulti*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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 Humira nel Periodo A sono stati ri-randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (Humira 40 mg ogni settimana, Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira nel Periodo A sono stati ri-randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (Humira 40 mg ogni settimana, Humira 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 Humira 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione trattata con 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'Hidradenite 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'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 Humira verso placebo ha raggiunto l'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'HS (vedere Tabella 15). I pazienti trattati con Humira presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

**Tabella 15: Risultati di efficacia a 12 settimane, Studi HS I e II**

	Studio HS I		Studio HS II	
	Placebo	Humira 40 mg a settimana	Placebo	Humira 40 mg a settimana
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response(HiSCR) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***
* $P < 0,05$ , *** $P < 0,001$ , Humira verso placebo				
<sup>a</sup> Tra tutti i pazienti randomizzati.				
<sup>b</sup> Tra i pazienti con una valutazione di dolore cutaneo legato all'HS $\geq 3$ , 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 Humira 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 Humira.

Miglioramenti maggiori della qualità della vita, definita come stato di salute generale correlato alla patologia cutanea 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 Humira 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato Humira 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 16).

**Tabella 16: Percentuale di Pazienti<sup>a</sup> che hanno ottenuto HiSCR<sup>b</sup> alle settimane 24 e 36 dopo il Riassegnamento del Trattamento alla settimana 12 da Humira ogni settimana**

	Placebo (trattamento sospeso) N = 73	Humira 40 mg a settimane alterne N = 70	Humira 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%)
<sup>a</sup> Pazienti con almeno una risposta parziale ad Humira 40 mg ogni settimana dopo 12 settimane di trattamento.			

	<b>Placebo (trattamento sospeso) N = 73</b>	<b>Humira 40 mg a settimane alterne N = 70</b>	<b>Humira 40 mg ogni settimana N = 70</b>
<sup>b</sup> 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.			

Tra i pazienti con una risposta parziale alla settimana 12 e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con Humira, la percentuale di HiSCR alla settimana 48 era del 68,3% ed alla settimana 96 era del 65,1%. Nel trattamento a lungo termine con Humira 40 mg a settimana per 96 settimane non sono emerse nuove problematiche di sicurezza.

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

### *Malattia di Crohn negli adulti*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in oltre 1500 pazienti affetti da Malattia di Crohn, da moderatamente a gravemente attiva (Crohn's Disease Activity Index = Indice di Attività della Malattia di Crohn (CDAI)  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di aminosalicilati, di corticosteroidi, e/o agenti immunomodulatori e l'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 2 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 Humira 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 Humira alla settimana 0 e 80 mg di Humira 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 di Humira 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 (diminuzione dell'indice CDAI  $\geq 70$ ) alla settimana 4 sono stati stratificati e analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica 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 17.

**Tabella 17**  
**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	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 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 Humira 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 ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica 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 18. I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF.

Alla settimana 56, le ospedalizzazioni e gli interventi chirurgici correlati alla malattia erano ridotti in modo statisticamente significativo con adalimumab rispetto al placebo.

**Tabella 18**  
**Mantenimento della Remissione e della Risposta Clinica**  
**(Percentuale di Pazienti)**

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

\*  $p < 0,001$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

\*\*  $p < 0,02$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

<sup>a</sup>di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

Tra i pazienti che non hanno evidenziato una risposta alla settimana 4, il 43% dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di Humira ha manifestato una risposta entro la settimana 12 rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta 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 dagli 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 di vita

Negli Studi CD I e CD II, alla settimana 4 era raggiunto un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio totale del questionario IBDQ (inflammatory bowel disease questionnaire) nei pazienti randomizzati a Humira 80/40 mg e 160/80 mg rispetto al placebo ed era visto alla settimana 26 e 56 nello Studio CD III come pure tra i gruppi di trattamento con adalimumab rispetto al gruppo placebo.

#### Uveite dell'adulto

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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 all'ingresso nello studio

una dose standardizzata di prednisone pari a 60 mg/die per 2 settimane seguita da un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide entro la 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 entro la 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).

I pazienti che hanno completato gli Studi UV I e UV II erano eleggibili per essere arruolati in uno studio di estensione a lungo termine non controllato della durata originariamente programmata di 78 settimane. I pazienti sono stati autorizzati a continuare il medicinale in studio oltre la Settimana 78 fino a quando hanno avuto accesso ad Humira.

### Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con Humira rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 19). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di Humira sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 1).

**Tabella 19**  
**Tempo al fallimento del trattamento negli studi UV I e UV II**

<b>Analisi Trattamento</b>	<b>N</b>	<b>Fallimento N (%)</b>	<b>Mediana del tempo al fallimento (mesi)</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>IC al 95% per l'HR<sup>a</sup></b>	<b>Valore P<sup>b</sup></b>
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello Studio UV I</b>						
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
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello Studio UV II</b>						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

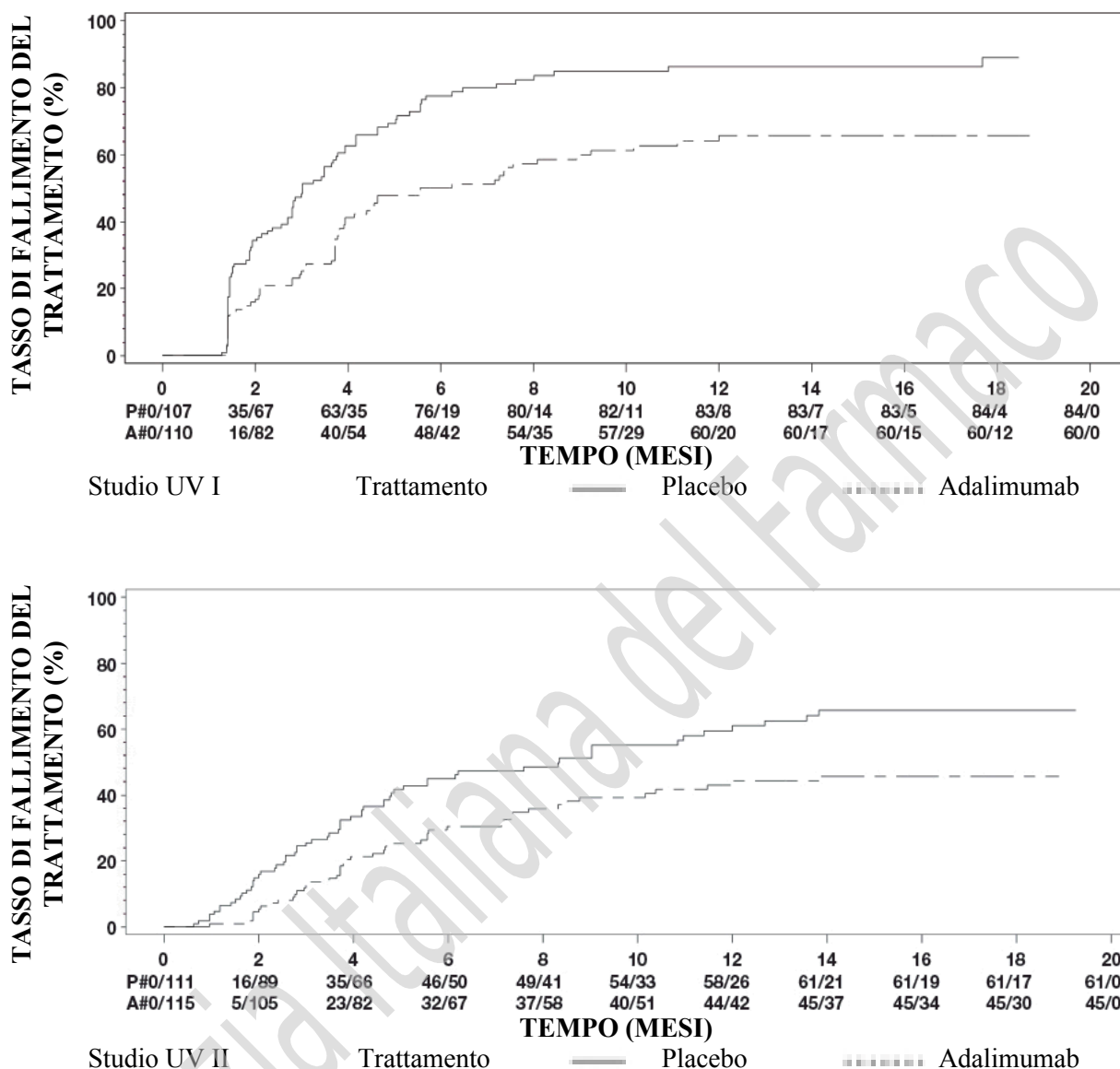
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni dovuti a motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

<sup>a</sup> HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

<sup>b</sup> Valore P bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

<sup>c</sup> NV = non valutabile. Meno della metà dei soggetti a rischio ha avuto un evento.

**Figura 1: 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# = HUMIRA (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 424 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 60 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. a causa di deviazioni o per complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 364 pazienti rimanenti, 269 pazienti valutabili (74%) hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 216 (80,3%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dose concomitante di steroidi  $\leq 7,5$  mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA era migliorata o mantenuta (deteriorazione  $< 5$  lettere) nell'88,6% degli occhi alla settimana 78. I dati oltre la settimana 78 sono stati generalmente coerenti con questi risultati, ma il numero di soggetti arruolati è diminuito dopo questo periodo. Complessivamente, tra i pazienti che hanno

interrotto lo studio, il 18% ha interrotto a causa di eventi avversi, e l'8% 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. Humira 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 Humira 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

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.

Nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 4 e 17 anni, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 15,8% dei pazienti (27/171) trattati con adalimumab.

Nei pazienti ai quali non è stato somministrato contemporaneamente metotressato, l'incidenza è stata pari al 25,6% (22/86) rispetto al 5,9% (5/85), quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato. In pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 a < 4 anni di età o con 4 anni o più di età ed un peso inferiore ai 15 kg, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 7% (1/15) dei pazienti, e l'unico paziente era stato sottoposto alla terapia concomitante con metotressato.

Nei pazienti con artrite associata ad entesite, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 10,9% (5/46) dei pazienti trattati con adalimumab. Nei pazienti ai quali non è stato somministrato metotressato in concomitanza, l'incidenza è stata del 13,6% (3/22), rispetto all'8,3% (2/24) quando adalimumab è stato utilizzato in combinazione con metotressato.

I pazienti degli studi I, II e III sull'artrite reumatoide sono stati esaminati a vari intervalli di tempo per valutare gli anticorpi anti-adalimumab durante il periodo da 6 a 12 mesi. Negli studi clinici registrativi, gli anticorpi anti-adalimumab sono stati riscontrati nel 5,5% (58/1053) dei pazienti trattati con adalimumab, rispetto allo 0,5% (2/370) dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti a cui non è stato somministrato contemporaneamente il metotressato, l'incidenza è stata del 12,4%, rispetto allo 0,6% quando adalimumab è stato usato in combinazione con metotressato.

Nei pazienti con psoriasi pediatrica sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 5/38 soggetti (13%) trattati con 0,8 mg/kg di adalimumab in monoterapia.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 77/920 (8,4%) soggetti trattati con adalimumab in monoterapia.

In pazienti adulti affetti da psoriasi a placche trattati a lungo termine in monoterapia con adalimumab che hanno partecipato ad uno studio di sospensione e di ri-trattamento, la percentuale di positività per anticorpi anti-adalimumab dopo la ripresa del trattamento (11 casi su 482 soggetti, 2,3%) si è mostrata simile a quella osservata prima della sospensione del farmaco (11 casi su 590 soggetti, 1,9%).

Nei pazienti in età pediatrica con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab è stato del 3,3% nei pazienti in trattamento con adalimumab.

Nei pazienti adulti con malattia di Crohn, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 7/269 pazienti (2,6%).

Nei pazienti adulti con uveite non infettiva, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 4,8% (12/249) dei pazienti trattati con adalimumab.



Nei pazienti con colite ulcerosa pediatrica attiva di grado da moderato a severo, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab nei pazienti trattati con adalimumab è stato del 3%.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche del prodotto, il confronto fra le quantità di anticorpi con quelle di altri prodotti non è appropriato.

### Popolazione pediatrica

#### *Artrite idiopatica giovanile (JIA)*

#### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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<sup>2</sup> di Humira 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 20.

**Tabella 20**

#### **Distribuzione dei pazienti per età e per dose di adalimumab somministrata durante la fase OL LI**

<b>Gruppo d'età</b>	<b>Numero di pazienti al basale n (%)</b>	<b>Dose minima, media e massima</b>
da 4 a 7 anni	31 (18,1)	10, 20 e 25 mg
da 8 a 12 anni	71 (41,5)	20, 25 e 40 mg
da 13 a 17 anni	69 (40,4)	25, 40 e 40 mg

I pazienti che avevano dimostrato una risposta ACR30 pediatrica alla 16<sup>a</sup> settimana possedevano i requisiti necessari per essere randomizzati nella fase dello studio in doppio cieco (Double Blind = DB) ed hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di Humira 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% ( $\geq 30\%$ ) 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 idonei per essere ammessi alla fase di estensione in aperto.

**Tabella 21**  
**Risposta PedACR 30 nel corso dello studio JIA**

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

<sup>a</sup> Le risposte PedACR 30/50/70 alla 48a settimana sono risultate significativamente maggiori rispetto a quelle ottenute nei pazienti trattati con placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> 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 Humira nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di età al basale compresa tra 4 e 12 anni e 8 appartenenti al gruppo di età al basale compresa tra 13 e 17 anni, sono stati trattati per 6 anni o più.

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e meno pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia combinata Humira e MTX rispetto al trattamento con Humira somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di Humira 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 Humira è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2- <4 anni di età o 4 anni di età o più e peso <15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a gravemente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di Humira 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 percentuali 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 Humira nel corso della fase di estensione in aperto (OLE). In totale, 20 soggetti erano trattati per 60 settimane o oltre.

#### Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatriche (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<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di

Humira, 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 (OL), durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di Humira, 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 Humira 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 Humira che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico negli endpoint secondari, 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.

### *Psoriasi a placche pediatrica*

L'efficacia di Humira 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 Physician's Global Assessment (PGA)  $\geq 4$  o BSA  $> 20\%$  o BSA  $> 10\%$  con lesioni molto spesse o Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 20$  o  $\geq 10$  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 Humira 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 Humira 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 22: Psoriasi a Placche Pediatrica**  
**Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	MTX <sup>a</sup> N=37	Humira 0,8 mg/kg a settimane alterne N=38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Guarigione/Marcato miglioramento <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)
<sup>a</sup> MTX = metotressato		
<sup>b</sup> P=0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX		
<sup>c</sup> P=0,083, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX		

A 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 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 negli adolescenti*

Non sono stati condotti studi clinici con Humira 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 che il decorso di malattia, la patofisiologia e gli effetti del medicinale siano sostanzialmente simili a quelli 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 in pazienti pediatrici*

Humira 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 23.

**Tabella 23**  
**Regime di mantenimento**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Bassa dose</b>	<b>Dose standard</b>
< 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 24. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 25.

<b>Tabella 24</b>			
<b>Studio della Malattia di Crohn Pediatrica PCDAI di Remissione Clinica e di Risposta</b>			
	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne N = 93</b>	<b>Bassa dose 20/10 mg a settimane alterne N = 95</b>	<b>valore P *</b>
<b>Settimana 26</b>			
Remissione clinica	38,7%	28,4%	0,075
Risposta clinica	59,1%	48,4%	0,073

<b>Settimana 52</b>			
Remissione clinica	33,3%	23,2%	0,100
Risposta clinica	41,9%	28,4%	0,038
* confronto valore P per Dose Standard <i>versus</i> Bassa Dose.			

<b>Tabella 25</b>			
<b>Studio della Malattia di Crohn Pediatrica</b>			
<b>Discontinuazione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola</b>			
	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne</b>	<b>Dose Bassa 20/10 mg a settimane alterne</b>	<b>Valore P<sup>1</sup></b>
<b>Corticosteroidi discontinuati</b>	<b>N= 33</b>	<b>N=38</b>	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Discontinuazione di Immunomodulatori<sup>2</sup></b>	<b>N=60</b>	<b>N=57</b>	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remissione della Fistola<sup>3</sup></b>	<b>N=15</b>	<b>N=21</b>	
Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
Settimana 52,	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup>confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa.

<sup>2</sup>la terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica

<sup>3</sup>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 pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 93 pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e 17 anni affetti da colite ulcerosa da moderata a severa (Mayo Score da 6 a 12 con sottopunteggio endoscopico da 2 a 3 punti, confermato mediante endoscopia refertata da un operatore indipendente) che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza alla terapia convenzionale. Circa il 16% dei pazienti nello studio aveva fallito un precedente trattamento con anti-TNF. Ai pazienti che avevano ricevuto corticosteroidi all'arruolamento è stato consentito di ridurre la terapia con corticosteroidi dopo la Settimana 4.

Nel periodo di induzione dello studio, 77 pazienti sono stati randomizzati 3:2 per ricevere un trattamento in doppio cieco con Humira a una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2, oppure una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6. A seguito di un emendamento al disegno dello studio, i restanti 16 pazienti arruolati hanno ricevuto nel periodo di induzione un trattamento in aperto con Humira alla

dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2.

Alla Settimana 8, 62 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal Partial Mayo Score (PMS; definito come una diminuzione del PMS  $\geq 2$  punti e  $\geq 30\%$  dal basale) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento di mantenimento in doppio cieco con Humira ad una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana o ad una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne. Prima di un emendamento al disegno dello studio, altri 12 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal PMS sono stati randomizzati a ricevere placebo ma non sono stati inclusi nell'analisi di conferma dell'efficacia.

La riacutizzazione della malattia è stata definita come un aumento del PMS di almeno 3 punti (per i pazienti con PMS da 0 a 2 alla Settimana 8), di almeno 2 punti (per i pazienti con PMS da 3 a 4 alla Settimana 8) o almeno di 1 punto (per i pazienti con PMS da 5 a 6 alla Settimana 8).

I pazienti che hanno presentato i criteri di riacutizzazione di malattia alla Settimana 12 o successivamente, sono stati randomizzati a ricevere una dose di reinduzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) o una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) e hanno continuato a ricevere successivamente il rispettivo regime di mantenimento.

### Risultati di efficacia

Gli endpoint co-primari dello studio sono stati la remissione clinica come indicato dal PMS (definita come PMS  $\leq 2$  e nessun sottopunteggio individuale  $> 1$ ) alla Settimana 8 e remissione clinica come indicato dal FMS (Full Mayo Score) (definito come Mayo Score  $\leq 2$  e nessun sottopunteggio individuale  $> 1$ ) alla Settimana 52 nei pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8.

I tassi di remissione clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8 per i pazienti in ciascuno dei gruppi di induzione in doppio cieco di Humira sono mostrati nella Tabella 26.

**Tabella 26: Remissione Clinica in base al PMS a 8 Settimane**

	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30</b>	<b>Humira<sup>b, c</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1 N=47</b>
Remissione clinica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<sup>a</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>c</sup> Senza includere la dose di Induzione in aperto di Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6 Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 8 sono stati considerati come non aver raggiunto l'endpoint		

Alla Settimana 52, nei pazienti che avevano ricevuto Humira alle dosi di mantenimento massima in doppio cieco di 40 mg a settimane alterne (0,6 mg/kg) e massima di 40 mg a settimana (0,6 mg/kg), sono state valutate la remissione clinica come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8, la risposta clinica come indicato dal FMS (definita come una diminuzione del Mayo Score  $\geq 3$  punti e  $\geq 30\%$  dal basale) nei responder alla Settimana 8, la guarigione della mucosa (definita come Mayo subscore per endoscopia  $\leq 1$ ) nei responder alla Settimana 8, la remissione clinica come indicato dal

FMS nei soggetti in remissione alla Settimana 8 e la proporzione di soggetti in remissione senza corticosteroidi come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8 (Tabella 27).

**Tabella 27: Risultati di Efficacia a 52 Settimane**

	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 40 mg a settimane alterne N=31</b>	<b>Humira<sup>b</sup> Massimo 40 mg a settimana N=31</b>
Remissione clinica nei responder PMS alla Settimana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Risposta clinica nei responder PMS alla Settimana 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Guarigione della mucosa nei responder PMS alla Settimana 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remissione clinica nei soggetti in remissione PMS alla Settimana 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remissione senza corticosteroidi nei responder PMS alla Settimana 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
<sup>a</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne <sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana <sup>c</sup> In pazienti che ricevono corticosteroidi concomitanti al basale Nota: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 52 o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della Settimana 52		

Ulteriori endpoint di efficacia esplorativi includevano la risposta clinica secondo il PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definita come una diminuzione del PUCAI  $\geq 20$  punti dal basale) e la remissione clinica come indicato dal PUCAI (definita come PUCAI  $< 10$ ) alla Settimana 8 e alla Settimana 52 (Tabella 28).

**Tabella 28: Risultati degli Endpoint Esplorativi in base al PUCAI**

	<b>Settimana 8</b>	
	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30</b>	<b>Humira<sup>b,c</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1 N=47</b>
Remissione clinica in base al PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Risposta clinica in base al PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	<b>Settimana 52</b>	
	<b>Humira<sup>d</sup> Massimo 40 mg a settimane alterne N=31</b>	<b>Humira<sup>e</sup> Massimo 40 mg a settimana N=31</b>
Remissione clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

Risposta clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
<sup>a</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>c</sup> Senza includere la dose di Induzione in aperto di Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>d</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne <sup>e</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6 Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 8 sono stati considerati come non aver raggiunto gli endpoint Nota 3: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 52 o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della Settimana 52		

Dei pazienti trattati con Humira che hanno ricevuto un trattamento di reinduzione durante il periodo di mantenimento, 2/6 (33%) hanno raggiunto una risposta clinica in base al FMS alla Settimana 52.

### Qualità della vita

Miglioramenti clinicamente significativi rispetto al basale sono stati osservati nei punteggi IMPACT III e WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) dei caregiver per i gruppi trattati con Humira.

Aumenti clinicamente significativi (miglioramento) rispetto al basale della velocità di crescita in altezza sono stati osservati per i gruppi trattati con adalimumab e aumenti clinicamente significativi (miglioramento) rispetto al basale dell'indice di massa corporea sono stati osservati nei soggetti trattati con la dose di mantenimento di massimo 40 mg (0,6 mg/kg) ogni settimana.

### Uveite pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai <18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento con metotressato. I pazienti hanno ricevuto placebo oppure 20 mg di adalimumab (se <30 kg) o 40 mg di adalimumab (se ≥30 kg) a settimane alterne in combinazione con la loro dose basale di metotressato.

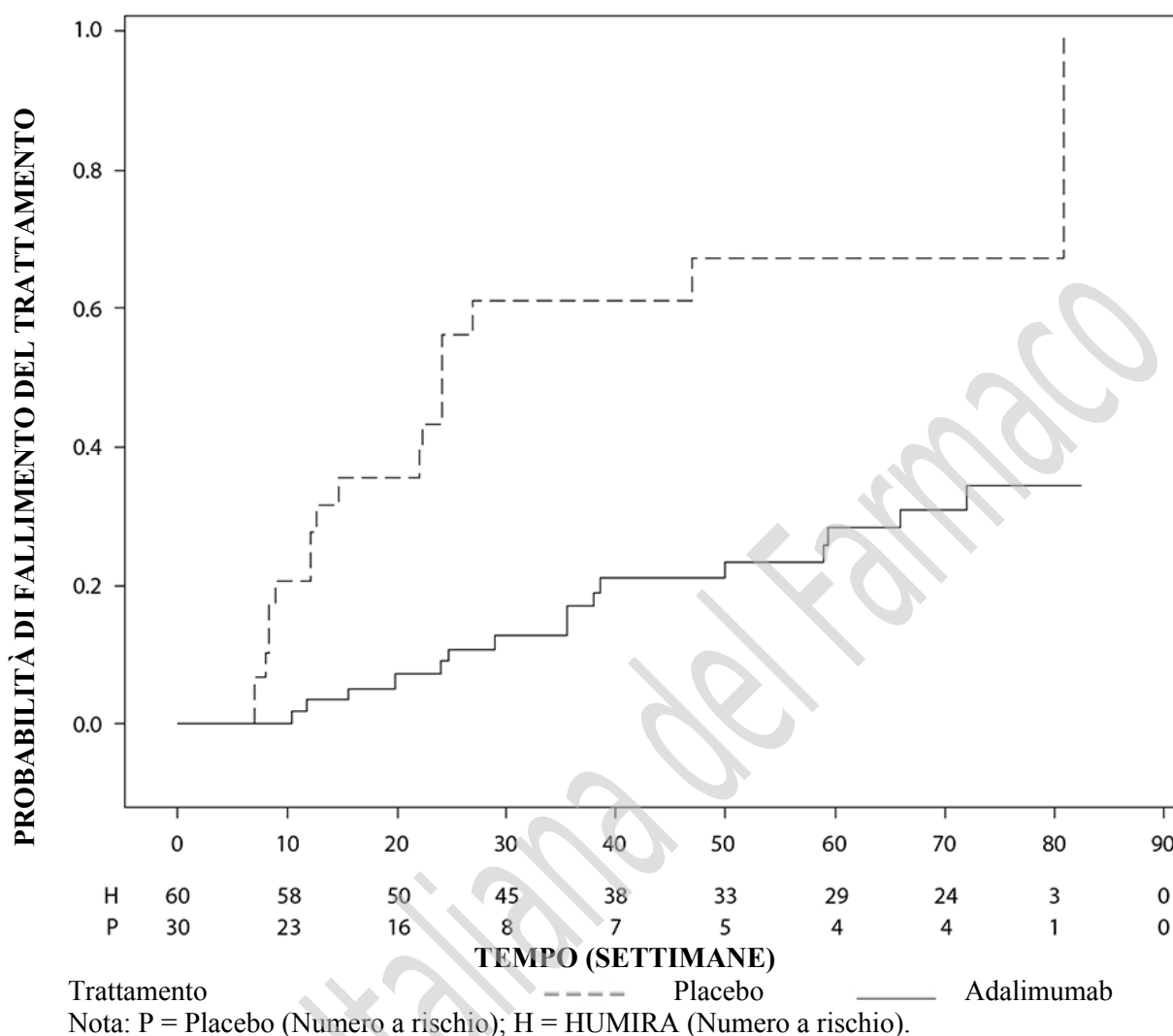
L'endpoint primario era il "tempo al fallimento del trattamento". I criteri che definivano il fallimento del trattamento erano il peggioramento o l'assenza prolungata di un miglioramento dell'infiammazione oculare, il miglioramento parziale con sviluppo di comorbidità oculari prolungate o peggioramento delle comorbidità oculari esistenti, l'uso non consentito di medicinali concomitanti e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo prolungato.

### Risposta clinica

Adalimumab ha ritardato in misura significativa il tempo al fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 2,  $P < 0,0001$  dal test dei ranghi logaritmici). La mediana del tempo al fallimento del trattamento è stata di 24,1 settimane per i soggetti trattati con placebo, mentre la mediana del tempo al fallimento del trattamento è risultata non valutabile per i soggetti trattati con adalimumab in quanto meno di metà di questi soggetti è andata incontro a fallimento del trattamento. Adalimumab ha ridotto in maniera significativa il rischio di fallimento del trattamento nella misura del 75% rispetto al placebo, come evidenziato dal rapporto di rischio ( $HR = 0,25$  [IC al 95%: 0,12; 0,49]).



**Figura 2: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica**



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione sottocutanea di 24 mg/m<sup>2</sup> (massimo 40 mg) a settimane alterne a pazienti di età dai 4 ai 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA) il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab (valori misurati dalla settimana 20 alla 48) è stato di 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) in co-somministrazione con metotressato.

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<sup>2</sup> il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab è stato di 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) in co-somministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m<sup>2</sup> (massimo 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 con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 11,8 ± 4,3 µg/ml in co-somministrazione con metotressato.

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

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 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 ( $\pm$ SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano  $15,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/ml per i pazienti  $\geq 40$  kg (160/80 mg) e  $10,6 \pm 6,1$   $\mu$ g/ml per i pazienti  $< 40$  kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml per il gruppo a Dose Standard e  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano 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 ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, a settimana) e  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, a settimana).

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite 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). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Le esposizioni previste indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

#### 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  $\mu$ g/ml (95% IC: 1-6  $\mu$ g/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 corrispondenti rispettivamente a remissione totale della malattia o a persistenza della malattia minima. PASI 75 e PGA corrispondenti 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  $\mu$ g/ml (95% IC 0,4-47,6 e 1,9-10,5, rispettivamente).

#### Adulti

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 state 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 all'equilibrio 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 all'equilibrio a seguito di dosaggi sottocutanei da 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane o settimanalmente sono aumentati in maniera pressoché dose-dipendente.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi, la media delle concentrazioni minime allo stato stazionario erano di 5 µg/ml durante il trattamento in monoterapia con adalimumab 40 mg a settimane alterne.

Nei pazienti adulti con idrosadenite suppurativa, una dose pari a 160 mg di Humira 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 minime all'equilibrio alla settimana 12 fino alla settimana 36 erano circa 8-10 µg/ml durante il trattamento con adalimumab 40 mg a settimana.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la dose di carico con 80 mg di Humira alla settimana 0 seguita da 40 mg di Humira 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 Humira alla settimana 0 seguita da 80 mg di Humira 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 minimi all'equilibrio di circa 7 µg/ml nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di Humira ogni due settimane.

A seguito della somministrazione sottocutanea di una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni due settimane basata sul peso corporeo, in pazienti pediatriche con colite ulcerosa, la concentrazione media minima di adalimumab sierico all'equilibrio è stata di  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml alla Settimana 52. Per i pazienti che hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana, la concentrazione media minima ( $\pm$ DS) di adalimumab sierico all'equilibrio è stata di  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml alla Settimana 52.

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 pediatriche  $\geq$  40 kg con MC e CU).

### 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.

### Insufficienza epatica o renale

Humira non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica o renale

## **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 di genotossicità.

È stato condotto uno studio sulla tossicità nello sviluppo embrio-fetale/sviluppo perinatale in scimmie cinomologhe 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 con adalimumab 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Acido citrico monoidrato  
Sodio citrato  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
Sodio cloruro  
Polisorbato 80  
Sodio idrossido  
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**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Humira 40 mg soluzione iniettabile è contenuto in flaconcino monouso (vetro tipo I), chiuso da tappi di gomma, ricoperti da uno strato di alluminio e chiusura flip-off.

1 confezione da 2 astucci ciascuno contenente:

1 flaconcino (0,8 ml di soluzione sterile), 1 siringa sterile vuota, 1 ago, 1 adattatore per il flaconcino e 2 tamponi imbevuti di alcool.

### **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**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

EU/1/03/256/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 8 settembre 2003

Data del rinnovo più recente: 8 settembre 2008

**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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Ciascuna siringa pre-riempita monodose da 0,8 ml contiene 40 mg di adalimumab.

### Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

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).

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

Humira, 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.

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

Humira, in combinazione con metotressato, inibisce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica, in questa popolazione di pazienti.

#### Artrite idiopatica giovanile

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

Humira 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).

Humira 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). Humira non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

#### *Artrite associata ad entesite*

Humira 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)*

Humira 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*

Humira 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 (FANS).

#### Artrite psoriasica

Humira 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 Humira 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

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

##### Psoriasi a placche pediatrica

Humira 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)

Humira 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

Humira 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

Humira 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

Humira 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.

### Colite ulcerosa pediatrica

Humira è indicato per il trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi e/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che sono intolleranti o hanno controindicazioni mediche per tali terapie.

### Uveite

Humira 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.

### Uveite pediatrica

Humira è indicato per il trattamento dell'uveite anteriore pediatrica cronica non infettiva nei pazienti dai 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o per i quali la terapia convenzionale non è appropriata.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Humira, 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 Humira, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

### Posologia

#### *Artrite reumatoide*

La dose di Humira 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 Humira.

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidi o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con Humira. 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 Humira 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.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### 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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 settimana o 80 mg a settimane alterne, il dosaggio può essere successivamente ridotto a 40 mg a settimane alterne.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Idrosadenite Suppurativa*

La dose raccomandata di Humira 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 Humira.

Durante il trattamento con Humira si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica 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 Humira 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).

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Malattia di Crohn*

La dose di Humira 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 Humira e qualora dovesse ricorrere la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con Humira può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione di Humira qualora sia trascorso un periodo superiore a 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 Humira a settimane alterne possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio a 40 mg di Humira ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Alcuni 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.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Colite Ulcerosa*

Il regime posologico di induzione raccomandato per Humira 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 linee guida di pratica clinica.

Alcuni pazienti che mostrano una riduzione nella risposta a 40 mg di Humira a settimane alterne possono beneficiare di un aumento del dosaggio a 40 mg di Humira 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 Humira non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo periodo di tempo.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Uveite*

La dose raccomandata di Humira 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 Humira in monoterapia. Il trattamento con Humira può essere iniziato in combinazione con corticosteroidi e/o con altri agenti immunomodulatori nonbiologici. I corticosteroidi concomitanti possono essere ridotti in accordo con la pratica clinica a partire da due settimane dopo l'inizio del trattamento con Humira.

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Popolazioni speciali

##### Anziani

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

##### Insufficienza epatica e/o renale

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

##### Popolazione pediatrica

##### *Artrite idiopatica giovanile*

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni d'età*

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
10 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 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 attentamente riconsiderata.

Non c'è un uso rilevante di Humira nei pazienti di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Artrite associata ad entesite

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
15 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante*

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

#### *Psoriasi a placche pediatrica*

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
15 kg fino a < 30 kg	Dose iniziale di 20 mg, seguita da 20 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale
≥ 30 kg	Dose iniziale di 40 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale

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 Humira, occorre seguire le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

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

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 4 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Idrosadenite suppurativa negli adolescenti (dai 12 anni d'età, di almeno 30 kg di peso)*

Non ci sono studi clinici con Humira in pazienti adolescenti con HS. La posologia di Humira in questi pazienti è stata determinata sulla base di modelli e simulazione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Humira è di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla settimana 1 per via sottocutanea.

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

Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con Humira. Durante il trattamento con Humira si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica sulle lesioni correlate all'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 Humira.

La valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento continuato a lungo termine deve essere effettuata periodicamente (vedere i dati relativi agli adulti nel paragrafo 5.1).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 12 anni in questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Malattia di Crohn in pazienti pediatrici*

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

**Tabella 4. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con malattia di Crohn**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla settimana 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li></ul>	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2</li></ul>	40 mg a settimane alterne

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

- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 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 Humira nei bambini di età inferiore ai 6 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Colite ulcerosa pediatrica*

La dose raccomandata di Humira per i pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da colite ulcerosa è basata sul peso corporeo (Tabella 5). Humira è somministrato mediante iniezione sottocutanea.

**Tabella 5. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Colite Ulcerosa**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla Settimana 4*</b>
<40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg alla Settimana 0 (somministrati in due iniezioni da 40 mg nello stesso giorno) e</li><li>• 40 mg alla Settimana 2 (somministrati con una sola iniezione da 40 mg)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg a settimane alterne</li></ul>
≥40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg alla Settimana 0 (somministrati con quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) e</li><li>• 80 mg alla Settimana 2 (somministrati con due iniezioni da 40 mg in un giorno)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg a settimane alterne</li></ul>

\* I pazienti pediatrici che compiono 18 anni di età durante il trattamento con Humira devono continuare la dose di mantenimento prescritta.

La continuazione della terapia oltre le 8 settimane deve essere attentamente considerata nei pazienti che non mostrano segni di risposta entro questo periodo di tempo.

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

Humira può essere disponibile in diverse concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Uveite pediatrica*

La dose raccomandata di Humira nei pazienti pediatrici con uveite dai 2 anni di età è basata sul peso corporeo (Tabella 6). Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

Nell'uveite pediatrica, non c'è esperienza nel trattamento con Humira senza terapia concomitante con metotressato.

**Tabella 6. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Uveite**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
< 30 kg	20 mg a settimane alterne in associazione con metotressato
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne in associazione con metotressato

Quando si inizia la terapia con Humira, è possibile somministrare una dose di carico da 40 mg per i pazienti con peso < 30 kg o 80 mg per i pazienti con peso ≥ 30 kg una settimana prima dell'inizio della terapia di mantenimento. Non sono disponibili dati clinici sull'uso della dose di carico di Humira nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Modo di somministrazione

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

Humira è disponibile in altre concentrazioni e presentazioni.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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 Humira. Poiché l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

La terapia con Humira 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 Humira devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere *Altre infezioni opportunistiche*).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Humira 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 Humira 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 Humira 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.

### *Gravi infezioni*

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

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 Humira. Sono stati riportati casi di tubercolosi polmonare ed extra-polmonare (ovvero disseminata).

Prima di iniziare la terapia con Humira, 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 Promemoria per il Paziente. I medici 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 Humira 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 Humira 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 a base di Humira 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 Humira. Nel corso del trattamento con Humira, 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 Humira, 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 Humira 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 Humira. 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 Humira, 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 Humira, 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 Humira 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 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 Humira 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 Humira, 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 Humira in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Humira 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 Humira 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, reazioni allergiche gravi associate con Humira sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con Humira durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di Humira. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Humira 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 Humira, 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  $\leq$  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 Humira 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 azatioprina o 6-mercaptopurina e Humira. Nei pazienti trattati con Humira 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 Humira è continuato dopo lo sviluppo di neoplasia. Pertanto, il trattamento con Humira in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con Humira, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o 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 dovuto 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 Humira, 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 Humira 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 Humira.

### 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 Humira.

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

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

### 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 Humira sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. Humira deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). Humira è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Humira deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

### Processi autoimmuni

Il trattamento con Humira può indurre la formazione di anticorpi autoimmuni. Non è noto l'impatto del trattamento a lungo termine con Humira sullo sviluppo di malattie autoimmuni.

Se un paziente sviluppa sintomi indicativi di sindrome lupus-like a seguito di trattamento con Humira e risulta positivo per gli anticorpi contro il DNA a doppia catena, non deve essere somministrato un ulteriore trattamento con Humira (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 Humira 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 Humira, 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 Humira.

### 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 Humira non peggiora o causa stenosi.

### Anziani

La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti di età superiore ai 65 anni (3,7%) trattati con Humira 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.

### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 0,8 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La terapia con Humira è stata studiata in monoterapia e in combinazione con metotressato in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica. Quando Humira è stato somministrato in combinazione con metotressato la formazione di anticorpi è stata inferiore rispetto alla monoterapia. La somministrazione di Humira 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 Humira e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

La combinazione di Humira 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

Le donne in età fertile devono considerare l'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Humira.

## Gravidanza

Un numero elevato (circa 2100) di gravidanze esposte ad adalimumab, raccolte in modo prospettico, che hanno portato a nati vivi con esiti noti e che includevano più di 1500 gravidanze esposte durante il primo trimestre, non ha indicato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

In un registro di coorte prospettico, sono state arruolate 257 donne con artrite reumatoide (AR) o malattia di Crohn (MC) trattate con adalimumab almeno durante il primo trimestre di gravidanza e 120 donne con AR o MC non trattate con adalimumab. L'endpoint primario è stato la prevalenza di gravi difetti alla nascita. Il tasso delle gravidanze che si sono concluse con la nascita di almeno un neonato vivo con un grave difetto alla nascita è stato 6/69 (8,7%) nelle donne con AR trattate con adalimumab e 5/74 (6,8%) nelle donne con AR non trattate (OR non aggiustato 1,31; 95% IC 0,38-4,52) e 16/152 (10,5%) nelle donne con MC trattate con adalimumab e 3/32 (9,4%) nelle donne con MC non trattate (OR non aggiustato 1,14, 95% IC 0,31-4,16). L'OR aggiustato (che considera le differenze rispetto al baseline) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dalle limitazioni metodologiche dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

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

A causa dell'inibizione del TNF $\alpha$ , la somministrazione di adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. Adalimumab deve essere utilizzato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

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 (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad adalimumab nell'utero non è raccomandata fino a 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

## Allattamento

Le limitate informazioni dalla letteratura pubblicata indicano che adalimumab è escreto nel latte materno in concentrazioni molto basse e che la concentrazione di adalimumab nel latte umano è pari allo 0,1% - 1% del livello sierico della madre. Somministrate per via orale, le immunoglobuline G sono sottoposte a proteolisi intestinale ed hanno una scarsa biodisponibilità. Non si ritiene che possa avere effetti su neonati/lattanti. Conseguentemente, Humira può essere utilizzato durante l'allattamento.

## Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Humira è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici registrativi 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 Humira 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 Humira 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 Humira. I farmaci anti-TNF, come Humira, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro. A seguito della somministrazione di Humira, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali e potenzialmente 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 ed è riportata nella Tabella 7 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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 compare un asterisco (\*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

**Tabella 7**  
**Effetti indesiderati**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T 1), carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle)1), sarcoma di Kaposi
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	Sarcoidosi1), vasculite
	Raro	Anafilassi1)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperlipidemia
	Comune	Ipokaliemia, iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	Cefalea



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Comune	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	Accidente cerebrovascolare <sup>1</sup> ), tremore, neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (e.s. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré <sup>1</sup> )
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 <sup>1</sup> ), aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, vampate, ematoma
	Non Comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare <sup>1)</sup> , interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica <sup>1)</sup>
	Raro	Fibrosi polmonare <sup>1)</sup>
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome secca
	Non comune	Pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale <sup>1)</sup>
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina,
	Raro	Epatite riattivazione dell'epatite B <sup>1)</sup> , epatite autoimmune <sup>1)</sup>
	Non nota	Insufficienza epatica <sup>1)</sup>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolosa palmoplantare) 1), orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia1), prurito
	Non comune	Sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	Eritema multiforme1), sindrome di Stevens-Johnson1), angioedema1), vasculite cutanea1) reazione cutanea lichenoidale1)
	Non nota	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite1)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 lupus1)
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale, ematuria
	Non comune	Nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Molto comune	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
somministrazione*	Comune	Dolore toracico, edema, ipertensione <sup>1)</sup>
	Non comune	Infiammazione
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi della coagulazione e disturbi emorragici (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi anti-DNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non nota	Aumento di peso <sup>2)</sup>
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 provenienti da segnalazioni spontanee

2) La variazione ponderale media rispetto al basale per adalimumab era compresa tra 0,3 kg e 1,0 kg per le indicazioni per adulti rispetto a (meno) - 0,4 kg e 0,4 kg per il placebo nell'arco di un periodo di trattamento di 4-6 mesi. È stato osservato anche un aumento di peso di 5-6 kg in studi di estensione a lungo termine con esposizioni medie di circa 1-2 anni in assenza di un gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Crohn e colite ulcerosa. Il meccanismo alla base di questo effetto non è chiaro, ma potrebbe essere associato all'effetto antinfiammatorio di adalimumab.

### Idrosadenite Suppurativa

Il profilo di sicurezza di Humira utilizzato ogni settimana nei pazienti con Idrosadenite Suppurativa (HS) è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di Humira.

### Uveite

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

### 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 Humira 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 medicinale.

## *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 Humira 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 Humira dopo la remissione dell'infezione.

L'incidenza di infezioni gravi è stata di 0,04 per paziente/anno nel gruppo trattato con Humira 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 Humira 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, aspergilloso 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 Humira ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state 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 Humira ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira 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. Durante uno studio su Humira in pazienti pediatrici affetti da colite ulcerosa, in 93 pazienti pediatrici con un'esposizione di 65,3 anni-paziente non sono state osservate neoplasie maligne. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira a pazienti pediatrici con uveite, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 60 pazienti pediatrici con un'esposizione di 58,4 anni-paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con Humira 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 state osservate con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni-paziente in 5.291 pazienti trattati con Humira verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni-paziente in 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni-paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinate parti controllate 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 anni-paziente 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 degli studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, a vari intervalli temporali, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con Humira e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo al basale, ha presentato valori positivi alla ventiquattresima settimana. Due pazienti su 3.441 trattati con Humira 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 Humira 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 Humira e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 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 Humira e nell'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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con Humira in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e <4 anni.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 Humira e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira, in pazienti con malattia di Crohn 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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nel 2,6% (5/192) dei pazienti di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori al basale.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 Humira e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira 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 Humira (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 Idrosadenite 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 Humira e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Humira (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 Humira 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 Humira e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.

Uno studio controllato di fase 3 su Humira in pazienti affetti da colite ulcerosa pediatrica (N=93) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una dose di induzione aggiustata per il peso corporeo di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=63), oppure di una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1, e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=30) e, a seguire, di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne (N=31) o di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana (N=32). In tale studio sono stati riscontrati aumenti delle ALT  $\geq 3$  volte il limite superiore di normalità (ULN) nell'1,1% (1/93) dei pazienti.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi ALT 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 epaticicimeno 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 Humira e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a Humira 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](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non è stata osservata tossicità dose-limitante 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- $\alpha$ ). Codice ATC: L04AB04

#### 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<sub>50</sub> di 0,1-0,2nM).

### Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con Humira, 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 Humira. I pazienti trattati con Humira hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni ematologici dell'infiammazione cronica.

Dopo trattamento con Humira, anche nei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare, malattia di Crohn, colite ulcerosa e Idrosadenite Suppurativa è stata 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 TNF $\alpha$ . Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Artrite reumatoide*

Humira è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di Humira 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  $\geq$  18 anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD e con risposta inadeguata al 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. Humira 20, 40 o 80 mg o placebo sono stati somministrati a settimane alterne per 24 settimane.

Nello studio AR II sono stati studiati 544 pazienti di età  $\geq$  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 Humira 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  $\geq$  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 Humira a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di Humira 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 Humira/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 di Humira in 636 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo e con età  $\geq$  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 Humira 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 moderato-grave (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di Humira somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di Humira 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 Humira è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

L'endpoint 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'endpoint 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 un ulteriore endpoint primario rappresentato dal ritardo della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'endpoint primario di variazione qualità di vita.

### Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con Humira 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 8.

**Tabella 8**  
**Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo**  
**(percentuale di pazienti)**

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

<sup>a</sup> studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane

<sup>b</sup> 40 mg di Humira somministrato ogni due settimane

<sup>c</sup> MTX = metotressato

\*\*p<0,01, Humira *versus* placebo

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 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 sono stati seguiti fino a 10 anni. Su un totale di 207 pazienti che sono stati randomizzati a Humira 40 mg a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira 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 Humira, in combinazione con la terapia convenzionale, è stata migliore in misura statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a terapia convenzionale ( $p < 0,001$ ).

Negli studi AR I-IV, i pazienti trattati con Humira hanno raggiunto risposte ACR 20 e 50 statisticamente significative 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 Humira/metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con Humira alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere Tabella 9).

**Tabella 9**  
**Risposte ACR nello studio AR V**  
**(percentuale di pazienti)**

Risposta	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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
<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney. <sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney <sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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 nei pazienti seguiti fino a 10 anni. Dei 542 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di Humira a settimane alterne, 170 pazienti hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira/metotressato ha raggiunto remissione clinica ( $\text{DAS28(PCR)} < 2,6$ ) rispetto al 20,6% dei pazienti trattati con metotressato in monoterapia ed al 23,4% dei pazienti che aveva ricevuto Humira in monoterapia. La terapia associata Humira/metotressato si è rivelata superiore dal punto di vista clinico e statistico alle monoterapie con metotressato ( $p < 0,001$ ) e Humira ( $p < 0,001$ ) 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 Humira in monoterapia o alla terapia associata Humira/metotressato e che erano stati arruolati nella fase di estensione in aperto dello studio, 171 hanno completato i 10 anni di trattamento con Humira. 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 Humira 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 Humira/MTX hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo MTX, a 6 e 12 mesi (vedere Tabella 10).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale è stata mantenuta per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con Humira 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 Humira 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 10**  
**Variatione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III**

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

<sup>a</sup>metotressato

<sup>b</sup> Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e Humira.

<sup>c</sup>Basato sull'analisi a ranghi

<sup>d</sup>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 11).

**Tabella 11**  
**Variationsi radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V**

	MTX n=257 (95% intervallo di confidenza)	Humira n=274 (95% intervallo di confidenza)	Humira/MTX n=268 (95% intervallo di confidenza)	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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

- 
- <sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.
  - <sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney
  - <sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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  $\leq 0,5$ ) è stata significativamente maggiore con la terapia associata Humira/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 Humira (rispettivamente 50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ ).

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 Humira in monoterapia e della terapia associata Humira/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 correlata allo stato di salute 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, che è stato un endpoint primario prespecificato dello studio AR III alla 52 settimana. Tutti gli schemi terapeutici con Humira nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti maggiori in misura statisticamente significativa 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 Humira con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con Humira 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 Humira/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con Humira 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.

#### *Spondiloartrite assiale*

#### *Spondilite anchilosante (SA)*

È stata valutata la somministrazione di 40 mg di Humira 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 Humira 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 a settimane alterne e sono stati conseguentemente trattati come soggetti non-responder 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 Humira 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**

<b>Risposta</b>	<b>Placebo N=107</b>	<b>Humira N=208</b>
<b>ASAS<sup>a</sup> 20</b>		
Settimana 2	16%	42%***
Settimana 12	21%	58%***
Settimana 24	19%	51%***
<b>ASAS 50</b>		
Settimana 2	3%	16%***
Settimana 12	10%	38%***
Settimana 24	11%	35%***
<b>ASAS 70</b>		
Settimana 2	0%	7%**
Settimana 12	5%	23%***
Settimana 24	8%	24%***
<b>BASDAI<sup>b</sup> 50</b>		
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 Humira e placebo alla settimana 2, 12 e 24

<sup>a</sup>Valutazioni della spondilite anchilosante

<sup>b</sup>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

I pazienti trattati con Humira 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 (ASQoL).

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 Humira 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 Humira.

#### Studio nr-axSpA I

Nello studio nr-axSpA I, Humira, 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 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 Humira 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.

Trentatré 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 Humira 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo fino a 144 settimane. Nei pazienti trattati con Humira 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 I**

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

<sup>a</sup>Assessment of Spondyloarthritis international Society

<sup>b</sup>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup>deviazione media dal valore basale

<sup>e</sup>n=91 con placebo e n=87 con Humira

<sup>f</sup>high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)

<sup>g</sup>n=73 con placebo e n=7 con Humira

<sup>h</sup>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup>n=84 con placebo e Humira

<sup>j</sup>n=84 con placebo e n=85 con Humira

\*\*\*, \*\*, \* Statisticamente significativa a p<0,001, <0,01, e <0,05, per tutti i valori messi a confronto tra Humira e placebo.

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

## Inibizione dell'inflammatione

Un miglioramento significativo dei segni dell'inflammatione, 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 Humira rispettivamente fino alla settimana 156 e la settimana 104.

## Qualità della vita e funzionalità fisica

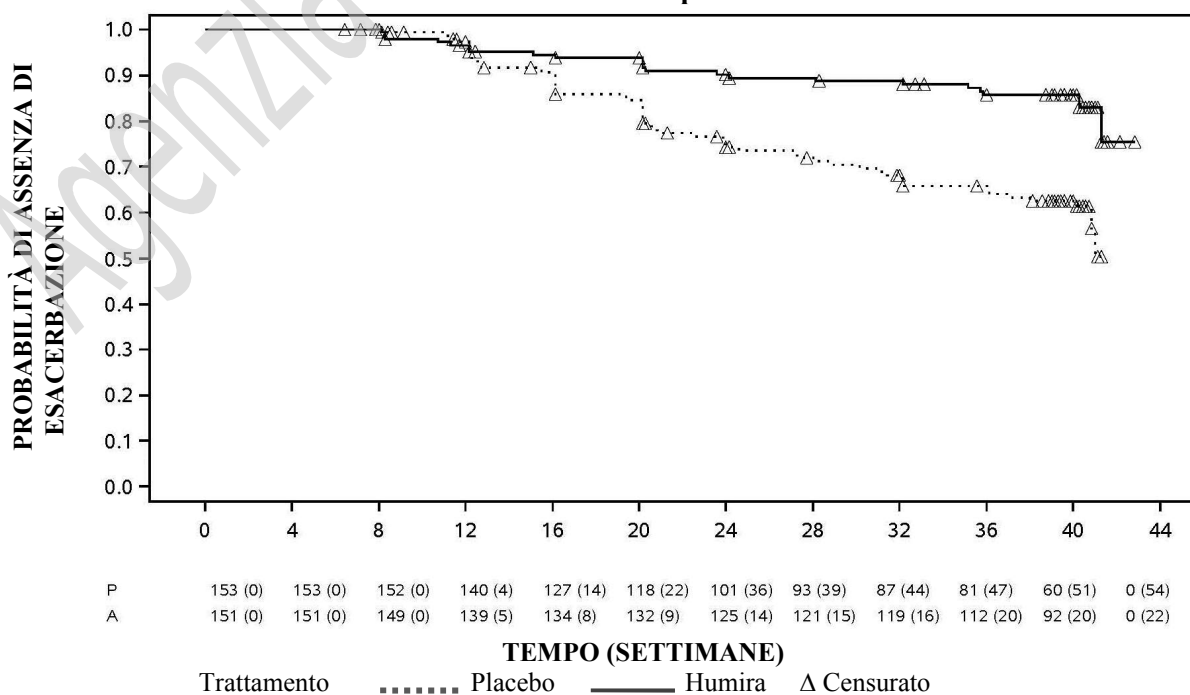
La qualità di vita correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate utilizzando i questionari HAQ-S e il SF-36. Humira ha dimostrato, alla settimana 12, un miglioramento dal basale maggiore in misura statisticamente significativa rispetto al placebo nel punteggio dell'HAQ-S totale e nel Physical Component Score (PCS) 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.

## 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  $\geq 2$  FANS, oppure intolleranza o controindicazione ai FANS, sono stati arruolati nel periodo in aperto dello studio nr-axSpA II, durante il quale hanno ricevuto Humira 40 mg a settimane alterne per 28 settimane. Questi pazienti presentavano anche evidenza obiettiva di inflammatione 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 Humira 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 Humira 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  $\geq 2,1$  a due visite consecutive a distanza di quattro settimane. Una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano Humira 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 = HUMIRA (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 Humira, 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 Humira 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).

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

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

<sup>a</sup> Valutazione della Società internazionale per la spondiloartrite (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*)

<sup>b</sup> Il basale è definito come basale in aperto quando i pazienti presentano malattia attiva.

<sup>c</sup> Punteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

<sup>d</sup> L'esacerbazione parziale è definita come ASDAS  $\geq 1,3$  ma < 2,1 a 2 visite consecutive.

\*\*\*, \*\* Statisticamente significativo, rispettivamente, con  $p < 0,001$  e  $< 0,01$  per tutti i confronti tra Humira e placebo.

#### *Artrite psoriasica*

Humira, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato studiato in pazienti affetti da artrite psoriasica attiva di grado moderato-grave 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 non steroidei 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 Humira 40 mg a settimane alterne.

A causa del numero limitato di pazienti studiati, non vi è sufficiente evidenza dell'efficacia di Humira 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)**

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

\*\*\* p<0,001 per tutti i confronti tra Humira e placebo

\* p<0,05 per tutti i confronti tra Humira e placebo

N/A non applicabile

Le risposte ACR nello studio PsA I sono state simili con e senza terapia concomitante con metotressato. 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 Humira o con placebo, ed alla settimana 48, quando tutti i pazienti erano trattati con Humira 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 Humira, 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  $\pm$  DS) 0,8  $\pm$  2,5 nel gruppo placebo (alla settimana 24) rispetto a 0,0  $\pm$  1,9 (p<0,001) nel gruppo Humira (alla settimana 48).

Nei pazienti trattati con Humira 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 Humira 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 Humira sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA  $\geq$  10% e Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq$  12 o  $\geq$  10), i quali erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, durante gli studi randomizzati in doppio cieco. Il 73% dei pazienti arruolati negli studi I e II sulla psoriasi erano stati precedentemente sottoposti a terapia sistemica o fototerapica. La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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 unadose di Humira pari

a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta  $\geq$ 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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta  $\geq$ 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%).

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 Humira 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**

	<b>Placebo</b> N=398 n (%)	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: Guarigione/Marcato</b> <b>miglioramento</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di centre-adjusted rate		
<sup>b</sup> p<0,001, Humira vs. placebo		

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

	<b>Placebo</b> N=53 n (%)	<b>MTX</b> N=110 n (%)	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> N=108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA:</b> <b>Guarigione/marcato</b> <b>miglioramento</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p<0,001 Humira vs. placebo			
<sup>b</sup> p<0,001 Humira vs. metotressato			
<sup>c</sup> p<0,01 Humira vs. placebo			
<sup>d</sup> p<0,05 Humira vs. metotressato			

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, nel 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 Humira,  $p < 0,001$ , si è verificata una “perdita di risposta adeguata” (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima o alla scadenza della settimana 52 sia risultato  $< \text{PASI } 50$  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 arruolati nello 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 Humira fino alla cinquantaduesima settimana hanno continuato la somministrazione di Humira 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 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 mediano alla 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 del 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 Humira 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 Humira 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 maggiore in misura statisticamente significativa di pazienti che aveva ricevuto Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile ( $BSA \geq 10\%$  (60% dei pazienti) e  $BSA < 10\%$  e  $\geq 5\%$  (40% dei pazienti)).

**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	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Humira 40 mg a settimane alterne N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado $\geq 2$ (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI totale (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> $p < 0,001$ , Humira vs. placebo					

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

#### *Idrosadenite Suppurativa*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 accessi 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 Humira 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 Humira nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (Humira 40 mg ogni settimana, Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (Humira 40 mg ogni settimana, Humira 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 Humira 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione trattata con 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 Humira 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 19). I pazienti trattati con Humira presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

**Tabella 19: Risultati di efficacia a 12 settimane, Studi HS I e II**

	Studio HS I		Studio HS II	
	Placebo	Humira 40 mg a settimana	Placebo	Humira 40 mg a settimana
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***
* $P < 0,05$ , *** $P < 0,001$ , Humira <i>versus</i> placebo				
<sup>a</sup> Tra tutti i pazienti randomizzati.				
<sup>b</sup> Tra i pazienti con una valutazione di dolore cutaneo legato all'Idrosadenite Suppurativa (HS) $\geq 3$ , in base alla Scala di Valutazione Numerica 0 – 10; 0 = nessun dolore cutaneo, 10 = dolore cutaneo piu' forte che si possa immaginare.				

Il trattamento con Humira 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 Humira.

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 Humira 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato Humira 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 20).

**Tabella 20: Percentuale di Pazienti<sup>a</sup> che hanno ottenuto HiSCR<sup>b</sup> alle settimane 24 e 36 dopo il Riassegnamento del Trattamento alla settimana 12 da Humira ogni settimana**

	<b>Placebo (trattamento sospeso) N = 73</b>	<b>Humira 40 mg a settimane alterne N = 70</b>	<b>Humira 40 mg ogni settimana N = 70</b>
Settimana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Settimana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<sup>a</sup> Pazienti con almeno una risposta parziale ad Humira 40 mg ogni settimana dopo 12 settimane di trattamento. <sup>b</sup> 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-responder.			

Tra i pazienti con una risposta parziale alla settimana 12 e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con Humira, la percentuale di HiSCR alla settimana 48 era del 68,3% ed alla settimana 96 era del 65,1%. Nel trattamento a lungo termine con Humira 40 mg a settimana per 96 settimane non sono emerse nuove problematiche di sicurezza.

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

#### *Malattia di Crohn*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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)  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di aminosalicilati, 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 Humira 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 pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere 160 mg di Humira alla settimana 0 ed 80 mg di Humira alla settimana 2 oppure placebo alla settimana 0 ed alla settimana 2. I non-responder 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 di Humira 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 (diminuzione dell'indice CDAI  $\geq 70$ ) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica 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 21.

**Tabella 21**  
**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	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 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 Humira 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 ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica 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 22. 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 22**  
**Mantenimento della remissione e della risposta clinica**  
**(percentuale di pazienti)**

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

\*  $p < 0,001$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

\*\*  $p < 0,02$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

<sup>a</sup> di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

Tra i pazienti che non hanno evidenziato una risposta alla settimana 4, il 43% dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di Humira ha manifestato una risposta entro la settimana 12 rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta 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 dagli 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 (inflammatory bowel disease questionnaire) nei pazienti randomizzati a Humira 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.

### Colite Ulcerosa

La sicurezza e l'efficacia di dosi multiple di Humira 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 Humira alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg di Humira 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 settimane alterne. La remissione clinica (definita come punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sottopunteggio  $> 1$ ) è stata valutata alla settimana 8.

Nello studio UC-II, 248 pazienti hanno assunto 160 mg di Humira alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e successivamente 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 Humira 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 Humira in remissione alla settimana 8, 21/41 (51%) erano in remissione alla settimana 52.

I risultati globali per la popolazione totale dello studio UC-II sono mostrati nella Tabella 23.

**Tabella 23**  
**Risposta, remissione e guarigione della mucosa nello Studio UC-II**  
**(Percentuale di pazienti)**

	<b>Placebo</b>	<b>Humira 40 mg a settimane alterne</b>
<b>Settimana 52</b>	<b>N=246</b>	<b>N=248</b>
Risposta clinica	18%	30%*
Remissione clinica	9%	17%*
Guarigione della mucosa	15%	25%*
Remissione libera da steroidi per un periodo $\geq 90$ giorni <sup>a</sup>	6% (N=140)	13%* (N=150)
<b>Settimana 8 e 52</b>		
Risposta prolungata	12%	24%**
Remissione prolungata	4%	8%*
Guarigione prolungata della mucosa	11%	19%*

La remissione clinica è definita da un punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sottopunteggio  $> 1$ ;

La risposta clinica è definita come una riduzione rispetto al basale del punteggio Mayo  $\geq 3$  punti e  $\geq 30\%$ , oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale [RBS]  $\geq 1$  o un RBS di 0 o 1 in valore assoluto;

\* $p < 0,05$  per Humira vs. placebo alla comparazione appaiata delle percentuali

\*\* $p < 0,001$  per Humira vs. placebo alla comparazione appaiata delle percentuali

<sup>a</sup> Di coloro che hanno assunto corticosteroidi al basale.

Dei pazienti che hanno risposto alla settimana 8, il 47% mostrava una risposta, il 29% era in remissione, il 41% ha manifestato guarigione della mucosa e il 20% era in remissione senza uso di steroidi per un periodo  $\geq 90$  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 di estensione in aperto a lungo termine (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

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 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

### Uveite

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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).

I pazienti che hanno completato gli Studi UV I e UV II erano eleggibili per essere arruolati in uno studio di estensione a lungo termine non controllato della durata originariamente programmata di 78 settimane. I pazienti sono stati autorizzati a continuare il medicinale in studio oltre la Settimana 78 fino a quando hanno avuto accesso ad Humira.

### Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con Humira rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 24). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di Humira sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 2).

**Tabella 24**  
**Tempo al fallimento del trattamento negli Studi UV I e UV II**

Analisi Trattamento	N	Fallimento N (%)	Mediana del tempo al fallimento (mesi)	HR <sup>a</sup>	IC al 95% per l'HR <sup>a</sup>	Valore P <sup>b</sup>
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello Studio UV I</b>						
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
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello Studio UV II</b>						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

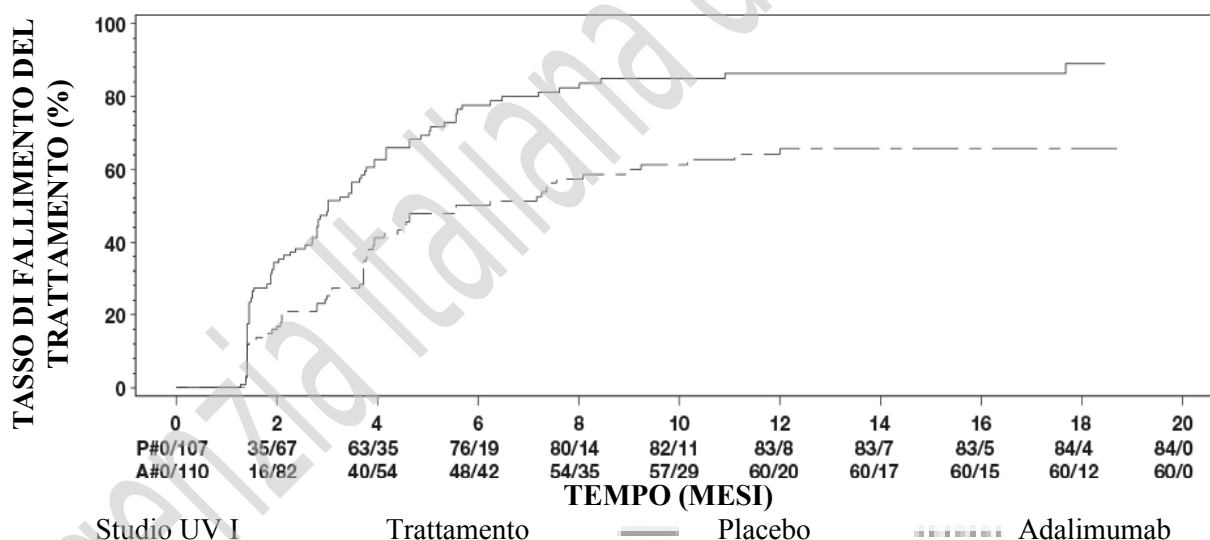
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

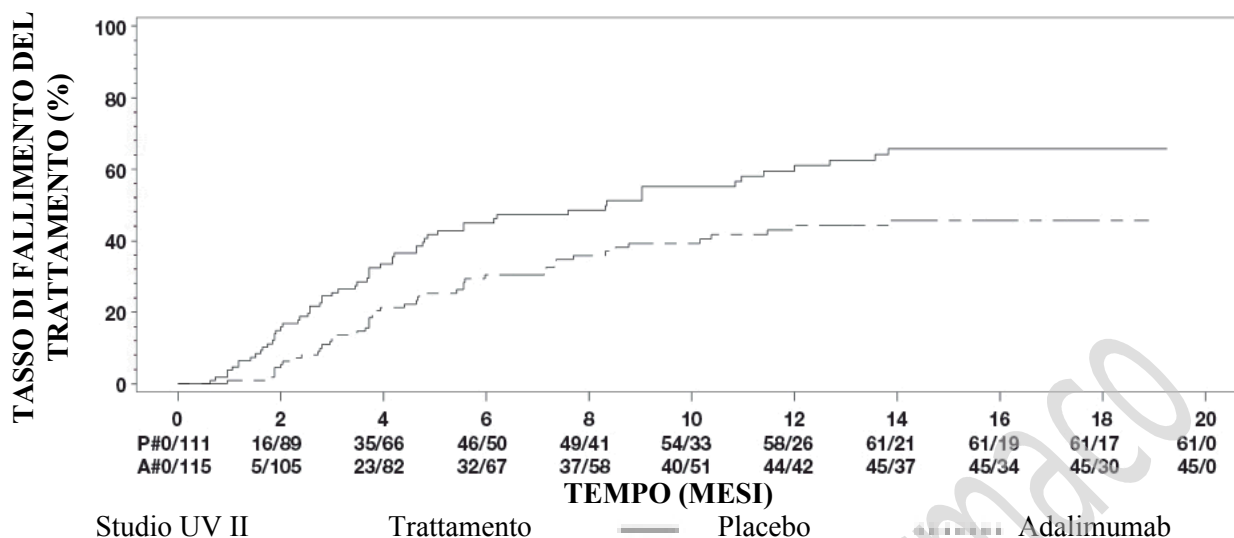
<sup>a</sup> HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

<sup>b</sup> Valore P bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

<sup>c</sup> 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 = HUMIRA (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 424 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 60 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. a causa di deviazioni o per complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 364 pazienti rimanenti, 269 pazienti valutabili (74%) hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 216 (80,3%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dose concomitante di steroidi  $\leq 7,5$  mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA era migliorata o mantenuta (deteriorazione  $< 5$  lettere) nell'88,6% degli occhi alla settimana 78. I dati oltre la settimana 78 sono stati generalmente coerenti con questi risultati, ma il numero di soggetti arruolati è diminuito dopo questo periodo. Complessivamente, tra i pazienti che hanno interrotto lo studio, il 18% ha interrotto a causa di eventi avversi, l'8% 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. Humira 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 Humira 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

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.

I pazienti degli studi I, II e III sull'artrite reumatoide sono stati esaminati a vari intervalli di tempo per valutare gli anticorpi anti-adalimumab durante il periodo da 6 a 12 mesi. Negli studi clinici registrativi,

gli anticorpi anti-adalimumab sono stati riscontrati nel 5,5% (58/1053) dei pazienti trattati con adalimumab, rispetto allo 0,5% (2/370) dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti a cui non è stato somministrato contemporaneamente il metotressato, l'incidenza è stata del 12,4%, rispetto allo 0,6% quando adalimumab è stato usato in combinazione con metotressato.

Nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 4 e 17 anni, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 15,8% dei pazienti (27/171) trattati con adalimumab. Nei pazienti ai quali non è stato somministrato contemporaneamente metotressato, l'incidenza è stata pari al 25,6% (22/86) rispetto al 5,9% (5/85), quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato. In pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 a < 4 anni di età o con 4 anni o più di età ed un peso inferiore ai 15 kg, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 7% (1/15) dei pazienti, e l'unico paziente era stato sottoposto alla terapia concomitante con metotressato.

Nei pazienti con artrite associata ad entesite, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 10,9% (5/46) dei pazienti trattati con adalimumab. Nei pazienti ai quali non è stato somministrato metotressato in concomitanza, l'incidenza è stata del 13,6% (3/22), rispetto all'8,3% (2/24) quando adalimumab è stato utilizzato in combinazione con metotressato.

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica, gli anticorpi anti-adalimumab sono stati identificati in 38/376 soggetti (10%) trattati con adalimumab. Nei pazienti non sottoposti a terapia concomitante con metotressato, l'incidenza è risultata pari al 13,5% (24/178 soggetti) rispetto al 7% (14 su 198 soggetti) quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato.

Nei pazienti affetti da spondilite anchilosante, gli anticorpi anti-adalimumab sono stati identificati in 17/204 soggetti (8,3%) trattati con adalimumab. Nei pazienti non sottoposti a terapia concomitante con metotressato, l'incidenza è risultata pari a 16/185 (8,6%) rispetto all'1/19 (5,3%) quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato.

Nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica sono stati riscontrati anticorpi anti-adalimumab in 8/152 soggetti (5,3%) trattati in modo continuo con adalimumab.

Nei pazienti con malattia di Crohn, anticorpi anti-adalimumab sono stati identificati in 7/269 soggetti (2,6%) e in 19/487 soggetti (3,9%) in pazienti affetti da colite ulcerosa.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 77/920 (8,4%) soggetti trattati con adalimumab in monoterapia.

In pazienti adulti affetti da psoriasi a placche trattati a lungo termine in monoterapia con adalimumab che hanno partecipato ad uno studio di sospensione e di ri-trattamento, la percentuale di positività per anticorpi anti-adalimumab dopo la ripresa del trattamento (11 casi su 482 soggetti, 2,3%) si è mostrata simile a quella osservata prima della sospensione del farmaco (11 casi su 590 soggetti, 1,9%).

Nei pazienti con psoriasi pediatrica sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 5/38 soggetti (13%) trattati con 0,8 mg/kg di adalimumab in monoterapia.

In pazienti con idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 10/99 soggetti (10,1%) trattati con adalimumab.

Nei pazienti in età pediatrica con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab è stato del 3,3% nei pazienti in trattamento con adalimumab.

Nei pazienti adulti con uveite non infettiva, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 4,8% (12/249) dei pazienti trattati con adalimumab.

Nei pazienti con colite ulcerosa pediatrica attiva di grado da moderato a severo, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab nei pazienti trattati con adalimumab è stato del 3%.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche del prodotto, il confronto fra le quantità di anticorpi con quelle di altri prodotti non è appropriato.

### Popolazione pediatrica

#### *Artrite idiopatica giovanile (JIA)*

#### Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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<sup>2</sup> di Humira 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 25.

**Tabella 25**

**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<sup>2</sup> di Humira 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% ( $\geq 30\%$ ) 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 26**

**Risposta PedACR30 nel corso dello studio JIA**

Braccio	MTX	Senza MTX
<b>Fase</b>		
OL-LI 16a settimana		
Risposta PedACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)
Risultati di efficacia		

Doppio cieco 32esima settimana	Humira/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Riacutizzazione della malattia alla fine della 32a settimana <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Tempo medio alla riacutizzazione della malattia	>32 settimane	20 settimane	>32 settimane	14 settimane

<sup>a</sup> Le risposte Ped ACR 30/50/70 alla 48a settimana sono risultate significativamente maggiori rispetto a quelle ottenute nei pazienti trattati con placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> 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 Humira nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di età al basale compresa tra 4 e 12 anni e 8 appartenenti al gruppo di età al basale compresa tra 13 e 17 anni, sono stati trattati per 6 anni o più.

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e meno pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia combinata Humira e MTX rispetto al trattamento con Humira somministrato in monoterapia.

Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di Humira 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 Humira è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2- <4 anni età o di 4 anni di età o più e peso < 15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a gravemente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di Humira 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 percentuali 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 Humira nel corso della fase di estensione in aperto (OLE). In totale, 20 soggetti erano trattati per 60 settimane o oltre.

### Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di Humira, 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 (OL), durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di Humira, 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 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 Humira 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 Humira che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico negli endpoint secondari, 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.

#### *Psoriasi a placche pediatrica*

L'efficacia di Humira 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  $\geq 4$  o BSA > 20% o BSA > 10% con lesioni molto spesse o PASI  $\geq 20$  o  $\geq 10$  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 Humira 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 Humira 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 27: Psoriasi a Placche Pediatrica  
Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	MTX <sup>a</sup> N=37	Humira 0,8 mg/kg a settimane alterne N=38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Guarigione/Marcato miglioramento <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)
<sup>a</sup> MTX = metotressato		
<sup>b</sup> P=0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX		
<sup>c</sup> P=0,083, Humira 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 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 negli adolescenti*

Non sono stati condotti studi clinici con Humira 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 che il decorso di malattia, la patofisiologia e gli effetti del medicinale siano sostanzialmente simili a quelli 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 in pazienti pediatrici*

Humira 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 28.

**Tabella 28**  
**Regime di mantenimento**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Bassa dose</b>	<b>Dose standard</b>
< 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 29. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 30.

**Tabella 29**  
**Studio della Malattia di Crohn Pediatrica**  
**PCDAI di Remissione Clinica e di Risposta**

	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne N = 93</b>	<b>Bassa dose 20/10 mg a settimane alterne N = 95</b>	<b>valore P *</b>
<b>Settimana 26</b>			
Remissione clinica	38,7%	28,4%	0,075
Risposta clinica	59,1%	48,4%	0,073
<b>Settimana 52</b>			
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.

<b>Tabella 30</b>			
<b>Studio della Malattia di Crohn Pediatrica</b>			
<b>Discontinuazione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola</b>			
	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne</b>	<b>Dose Bassa 20/10 mg a settimane alterne</b>	<b>Valore P<sup>1</sup></b>
<b>Corticosteroidi discontinuati</b>	<b>N= 33</b>	<b>N=38</b>	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Discontinuazione di Immunomodulatori<sup>2</sup></b>	<b>N=60</b>	<b>N=57</b>	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remissione della Fistola<sup>3</sup></b>	<b>N=15</b>	<b>N=21</b>	
Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
Settimana 52,	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa.

<sup>2</sup> la terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica

<sup>3</sup> 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 pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 93 pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e 17 anni affetti da colite ulcerosa da moderata a severa (Mayo Score da 6 a 12 con sottopunteggio endoscopico da 2 a 3 punti, confermato mediante endoscopia refertata da un operatore indipendente) che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza alla terapia convenzionale. Circa il 16% dei pazienti nello studio aveva fallito un precedente trattamento con anti-TNF. Ai pazienti che avevano ricevuto corticosteroidi all'arruolamento è stato consentito di ridurre la terapia con corticosteroidi dopo la Settimana 4.

Nel periodo di induzione dello studio, 77 pazienti sono stati randomizzati 3:2 per ricevere un trattamento in doppio cieco con Humira a una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2, oppure una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6. A seguito di un emendamento al disegno dello studio, i restanti 16 pazienti arruolati hanno ricevuto nel periodo di induzione un trattamento in aperto con Humira alla dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2.

Alla Settimana 8, 62 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal Partial Mayo Score (PMS; definito come una diminuzione del PMS  $\geq 2$  punti e  $\geq 30\%$  dal basale) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento di mantenimento in doppio cieco con Humira ad una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana o ad una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo

40 mg) a settimane alterne. Prima di un emendamento al disegno dello studio, altri 12 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal PMS sono stati randomizzati a ricevere placebo ma non sono stati inclusi nell'analisi di conferma dell'efficacia.

La riacutizzazione della malattia è stata definita come un aumento del PMS di almeno 3 punti (per i pazienti con PMS da 0 a 2 alla Settimana 8), di almeno 2 punti (per i pazienti con PMS da 3 a 4 alla Settimana 8) o almeno di 1 punto (per i pazienti con PMS da 5 a 6 alla Settimana 8).

I pazienti che hanno presentato i criteri di riacutizzazione di malattia alla Settimana 12 o successivamente sono stati randomizzati a ricevere una dose di reinduzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) o una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) e hanno continuato a ricevere successivamente il rispettivo regime di mantenimento.

### Risultati di efficacia

Gli endpoint co-primari dello studio sono stati la remissione clinica come indicato dal PMS (definita come  $PMS \leq 2$  e nessun sottopunteggio individuale  $> 1$ ) alla Settimana 8 e remissione clinica come indicato dal FMS (Full Mayo Score) (definito come Mayo Score  $\leq 2$  e nessun sottopunteggio individuale  $> 1$ ) alla Settimana 52 nei pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8.

I tassi di remissione clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8 per i pazienti in ciascuno dei gruppi di induzione in doppio cieco di Humira sono mostrati nella Tabella 31.

**Tabella 31: Remissione Clinica in base al PMS a 8 Settimane**

	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30</b>	<b>Humira<sup>b, c</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1 N=47</b>
Remissione clinica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<sup>a</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>c</sup> Senza includere la dose di Induzione in aperto di Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6 Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 8 sono stati considerati come non aver raggiunto l'endpoint		

Alla Settimana 52, nei pazienti che avevano ricevuto Humira alle dosi di mantenimento massima in doppio cieco di 40 mg a settimane alterne (0,6 mg/kg) e massima di 40 mg a settimana (0,6 mg/kg), sono state valutate la remissione clinica come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8, la risposta clinica come indicato dal FMS (definita come una diminuzione del Mayo Score  $\geq 3$  punti e  $\geq 30\%$  dal basale) nei responder alla Settimana 8, la guarigione della mucosa (definita come Mayo subscore per endoscopia  $\leq 1$ ) nei responder alla Settimana 8, la remissione clinica come indicato dal FMS nei soggetti in remissione alla Settimana 8 e la proporzione di soggetti in remissione senza corticosteroidi come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8 (Tabella 32).

**Tabella 32: Risultati di Efficacia a 52 Settimane**

	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 40 mg a settimane alterne N=31</b>	<b>Humira<sup>b</sup> Massimo 40 mg a settimana N=31</b>
Remissione clinica nei responder PMS alla Settimana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Risposta clinica nei responder PMS alla Settimana 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Guarigione della mucosa nei responder PMS alla Settimana 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remissione clinica nei soggetti in remissione PMS alla Settimana 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remissione senza corticosteroidi nei responder PMS alla Settimana 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
<sup>a</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne <sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana <sup>c</sup> In pazienti che ricevono corticosteroidi concomitanti al basale Nota: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 52 o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della Settimana 52		

Ulteriori endpoint di efficacia esplorativi includevano la risposta clinica secondo il PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definita come una diminuzione del PUCAI  $\geq 20$  punti dal basale) e la remissione clinica come indicato dal PUCAI (definita come PUCAI  $< 10$ ) alla Settimana 8 e alla Settimana 52 (Tabella 33).

**Tabella 33: Risultati degli Endpoint Esplorativi in base al PUCAI**

	<b>Settimana 8</b>	
	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30</b>	<b>Humira<sup>b,c</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1 N=47</b>
Remissione clinica in base al PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Risposta clinica in base al PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	<b>Settimana 52</b>	
	<b>Humira<sup>d</sup> Massimo 40 mg a settimane alterne N=31</b>	<b>Humira<sup>e</sup> Massimo 40 mg a settimana N=31</b>
Remissione clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Risposta clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
<sup>a</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2		

<sup>b</sup>Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2  
<sup>c</sup>Senza includere la dose di Induzione in aperto di Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2  
<sup>d</sup>Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne  
<sup>e</sup>Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana  
Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6  
Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 8 sono stati considerati come non aver raggiunto gli endpoint  
Nota 3: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 52 o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della Settimana 52

Dei pazienti trattati con Humira che hanno ricevuto un trattamento di reinduzione durante il periodo di mantenimento, 2/6 (33%) hanno raggiunto una risposta clinica in base al FMS alla Settimana 52.

### Qualità della vita

Miglioramenti clinicamente significativi rispetto al basale sono stati osservati nei punteggi IMPACT III e WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) dei caregiver per i gruppi trattati con Humira.

Aumenti clinicamente significativi (miglioramento) rispetto al basale della velocità di crescita in altezza sono stati osservati per i gruppi trattati con adalimumab e aumenti clinicamente significativi (miglioramento) rispetto al basale dell'indice di massa corporea sono stati osservati nei soggetti trattati con la dose di mantenimento di massimo 40 mg (0,6 mg/kg) ogni settimana.

### Uveite pediatrica

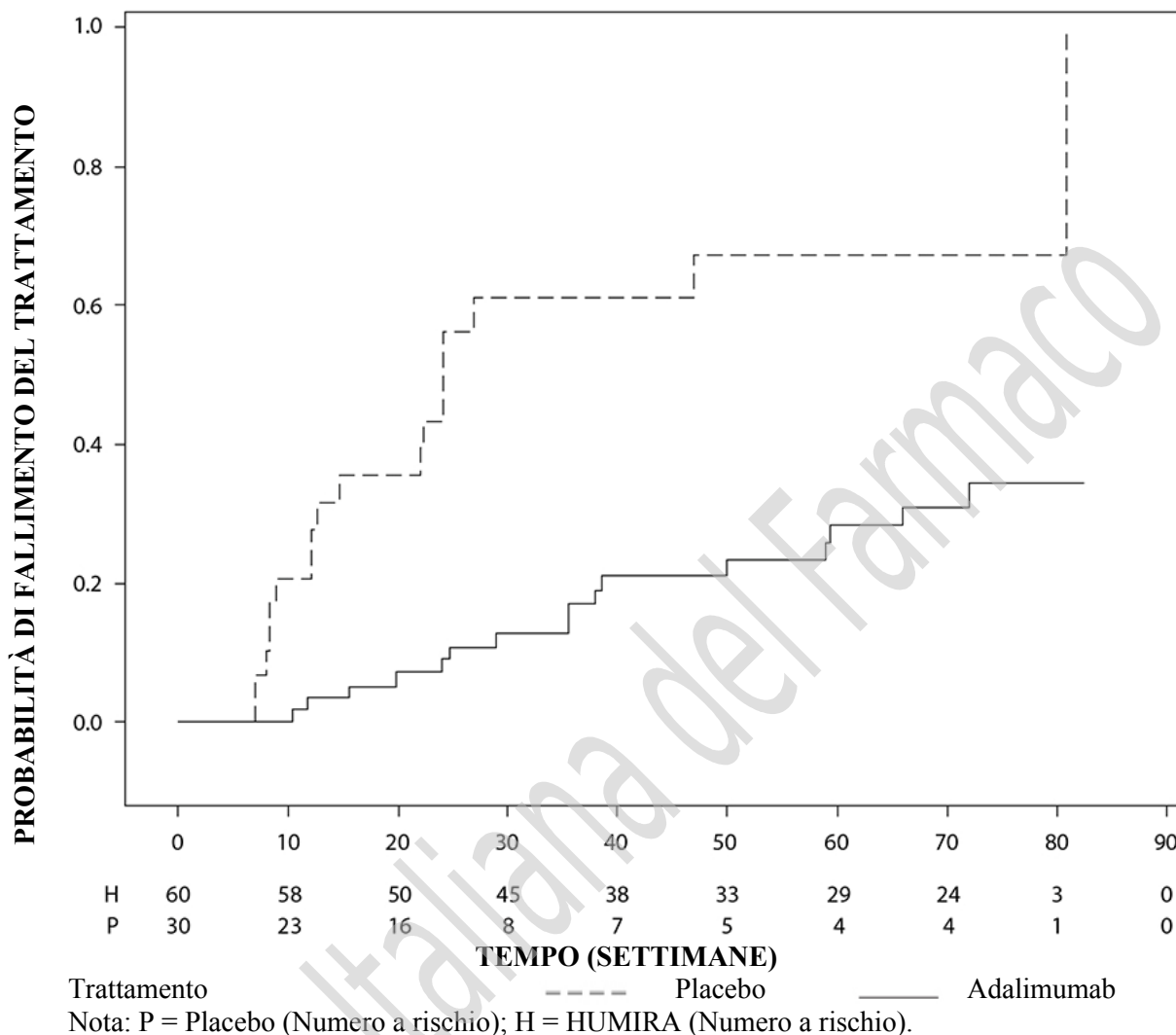
La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai <18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento con metotressato. I pazienti hanno ricevuto placebo oppure 20 mg di adalimumab (se <30 kg) o 40 mg di adalimumab (se ≥30 kg) a settimane alterne in combinazione con la loro dose basale di metotressato.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". I criteri che definivano il fallimento del trattamento erano il peggioramento o l'assenza prolungata di un miglioramento dell'infiammazione oculare, il miglioramento parziale con sviluppo di comorbidità oculari prolungate o peggioramento delle comorbidità oculari esistenti, l'uso non consentito di medicinali concomitanti e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo prolungato.

### Risposta clinica

Adalimumab ha ritardato in misura significativa il tempo al fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 3,  $P < 0,0001$  dal test dei ranghi logaritmici). La mediana del tempo al fallimento del trattamento è stata di 24,1 settimane per i soggetti trattati con placebo, mentre la mediana del tempo al fallimento del trattamento è risultata non valutabile per i soggetti trattati con adalimumab in quanto meno di metà di questi soggetti è andata incontro a fallimento del trattamento. Adalimumab ha ridotto in maniera significativa il rischio di fallimento del trattamento nella misura del 75% rispetto al placebo, come evidenziato dal rapporto di rischio (HR = 0,25 [IC al 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 3: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica**



## 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 state 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 all'equilibrio 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 all'equilibrio 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<sup>2</sup> di adalimumab (massimo 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.

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 24mg/m<sup>2</sup> il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab è stato di 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) in co-somministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m<sup>2</sup> (massimo 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 co-somministrazione 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 all'equilibrio è risultata essere in media di circa 5 µg/ml durante il trattamento con una dose di adalimumab pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, in monoterapia.

Dopo la somministrazione di 0,8 mg/kg (massimo 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 Humira 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 minime 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 Humira alla settimana 0 seguita da 40 mg di Humira 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 Humira alla settimana 0 seguita da 80 mg di Humira 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 minimi all'equilibrio di circa 7 µg/ml nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di Humira 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  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$  per i pazienti  $\geq 40$  kg (160/80 mg) e  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  per i pazienti  $< 40$  kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano  $9,5 \pm 5,6$   $\mu\text{g/ml}$  per il gruppo a Dose Standard e  $3,5 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano 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 ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano  $15,3 \pm 11,4$   $\mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, a settimana) and  $6,7 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  (20/10 mg, a settimana).

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

A seguito della somministrazione sottocutanea di una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne basata sul peso corporeo a pazienti pediatrici con colite ulcerosa, la concentrazione media di valle di adalimumab sierico allo stato stazionario è stata di  $5,01 \pm 3,28$   $\mu\text{g/ml}$  alla Settimana 52. Per i pazienti che hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana, la concentrazione media di valle ( $\pm$ DS) di adalimumab sierico allo stato stazionario è stata di  $15,7 \pm 5,60$   $\mu\text{g/ml}$  alla Settimana 52.

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  $\mu\text{g/ml}$ .

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite 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). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Le esposizioni previste indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

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  $\geq 40$  kg con MC e CU).

#### 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  $\mu\text{g/ml}$  (95% IC: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

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  $\mu\text{g/ml}$  (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.

## Insufficienza epatica o renale

Humira non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica o renale.

### **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 cinomologhe 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 con adalimumab 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Acido citrico monoidrato  
Sodio citrato  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio fosfato dibasico diidrato  
Sodio cloruro  
Polisorbato 80  
Sodio idrossido  
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**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

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

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Humira 40 mg soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita

Humira 40 mg soluzione iniettabile è contenuta in siringhe pre-riempite monouso (vetro tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:

- 1 siringa pre-riempita (0,8 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool in un blister.
- 2 siringhe pre-riempite (0,8 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool per ogni siringa, in un blister.
- 4 siringhe pre-riempite (0,8 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool per ogni siringa, in un blister.
- 6 siringhe pre-riempite (0,8 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool per ogni siringa, in un blister.

### Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita monouso (vetro tipo I) con dispositivo di sicurezza per l'ago per uso ospedaliero o uso da parte di chi si prende cura del paziente. La siringa è di vetro tipo I con uno stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezione:

1 siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago (0,8 ml di soluzione sterile) in un blister e 1 tampone imbevuto di alcool.

### Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita monouso pronta per l'utilizzo da parte dei pazienti, contenente una siringa pre-riempita. La siringa all'interno della penna è di vetro tipo I con uno stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:

- 1 penna pre-riempita (0,8 ml soluzione sterile), con 2 tamponi imbevuti di alcol in un blister.
- 2 penne pre-riempite (0,8 ml soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol, in un blister.
- 4 penne pre-riempite (0,8 ml soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol, in un blister.
- 6 penne pre-riempite (0,8 ml soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol, in un blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

EU/1/03/256/002  
EU/1/03/256/003  
EU/1/03/256/004  
EU/1/03/256/005

Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

EU/1/03/256/006

Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

EU/1/03/256/007  
EU/1/03/256/008  
EU/1/03/256/009  
EU/1/03/256/010

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 08 settembre 2003

Data del rinnovo più recente: 08 settembre 2008

## **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>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Ciascuna siringa pre-riempita monodose da 0,4 ml contiene 40 mg di adalimumab.

### Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Ciascuna penna pre-riempita monodose da 0,4 ml contiene 40 mg di adalimumab.

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

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

Humira, 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 (DMARD), compreso il metotressato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.

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

Humira, in combinazione con metotressato, inibisce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica, in questa popolazione di pazienti.

#### Artrite idiopatica giovanile

##### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare*

Humira 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). Humira 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). Humira non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

### *Artrite associata ad entesite*

Humira 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)*

Humira 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*

Humira 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 (FANS).

### Artrite psoriasica

Humira 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 (DMARD) è stata inadeguata. È stato dimostrato che Humira 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

Humira 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

Humira 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)

Humira 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

Humira 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

Humira 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

Humira 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.

### Colite ulcerosa pediatrica

Humira è indicato per il trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi e/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che sono intolleranti o presentano controindicazioni per tali terapie.

### Uveite

Humira 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.

### Uveite pediatrica

Humira è indicato per il trattamento dell'uveite anteriore pediatrica cronica non infettiva nei pazienti dai 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o per i quali la terapia convenzionale non è appropriata.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Humira, 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 Humira, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

### Posologia

#### *Artrite reumatoide*

La dose di Humira 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 Humira.

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidi o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con Humira. 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 Humira 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.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### 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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 settimana o 80 mg a settimane alterne, il dosaggio può essere successivamente ridotto a 40 mg a settimane alterne.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Idrosadenite Suppurativa*

La dose raccomandata di Humira 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

Humira. Durante il trattamento con Humira si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica 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 Humira 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).

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Malattia di Crohn*

La dose di Humira 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 Humira e qualora dovesse ricorrere la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con Humira può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione di Humira qualora sia trascorso un periodo superiore a 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 Humira a settimane alterne possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio a 40 mg di Humira ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Alcuni 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.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Colite Ulcerosa*

Il regime posologico di induzione raccomandato per Humira per pazienti adulti affetti da colite ulcerosa di grado da moderato a severo è di 160 mg alla settimana 0 (somministrata in quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) e 80 mg alla settimana 2 (somministrata in 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 linee guida di pratica clinica.



Alcuni pazienti in cui si documenta una riduzione della risposta a 40 mg di Humira a settimane alterne possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio a 40 mg di Humira 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 Humira non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo periodo di tempo.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Uveite*

La dose raccomandata di Humira 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 Humira in monoterapia. Il trattamento con Humira 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 Humira.

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Popolazioni speciali

##### Anziani

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

##### Insufficienza epatica e/o renale

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

##### Popolazione Pediatrica

##### *Artrite idiopatica giovanile*

##### Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni d'età

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
10 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 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 attentamente.

Non c'è un uso rilevante di Humira nei pazienti di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Artrite associata ad entesite

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
15 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante*

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

#### *Psoriasi a placche pediatrica*

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

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

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
15 kg fino a < 30 kg	Dose iniziale di 20 mg, seguita da 20 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale
≥ 30 kg	Dose iniziale di 40 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne iniziando una settimana dopo la dose iniziale

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 Humira, occorre seguire le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

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

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 4 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

*Idrosadenite suppurativa negli adolescenti (dai 12 anni d'età, di almeno 30 kg di peso)*

Non ci sono studi clinici con Humira in pazienti adolescenti con HS. La posologia di Humira in questi pazienti è stata determinata sulla base di modelli e simulazione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Humira è di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla settimana 1 attraverso iniezione sottocutanea.

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

Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con Humira. Durante il trattamento con Humira si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica sulle lesioni correlate all'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 Humira.

La valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento continuato a lungo termine deve essere effettuata periodicamente (vedere i dati relativi agli adulti nel paragrafo 5.1).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 12 anni in questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

*Malattia di Crohn in pazienti pediatrici*

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

**Tabella 4. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con malattia di Crohn**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla settimana 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li></ul>	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2</li></ul>	40 mg a settimane alterne

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

- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 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 Humira nei bambini di età inferiore ai 6 anni per questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Colite ulcerosa pediatrica*

La dose raccomandata di Humira per i pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con colite ulcerosa è basata sul peso corporeo (Tabella 5). Humira è deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

**Tabella 5. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Colite Ulcerosa**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla Settimana 4*</b>
<40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg alla Settimana 0 (somministrati in due iniezioni da 40 mg nello stesso giorno) e</li> <li>• 40 mg alla Settimana 2 (somministrati con una sola iniezione da 40 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg a settimane alterne</li> </ul>
≥40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg alla Settimana 0 (somministrati con quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) e</li> <li>• 80 mg alla Settimana 2 (somministrati con due iniezioni da 40 mg in un giorno)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg a settimane alterne</li> </ul>

\* I pazienti pediatrici che compiono 18 anni di età durante il trattamento con Humira devono continuare la dose di mantenimento prescritta.

La continuazione della terapia oltre le 8 settimane deve essere attentamente considerata nei pazienti che non mostrano segni di risposta entro questo periodo di tempo.

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

Humira può essere disponibile in diverse concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Uveite pediatrica

La dose raccomandata di Humira nei pazienti pediatrici con uveite dai 2 anni di età è basata sul peso corporeo (Tabella 6). Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

Nell'uveite pediatrica, non c'è esperienza nel trattamento con Humira senza terapia concomitante con metotressato.

**Tabella 6. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Uveite**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
< 30 kg	20 mg a settimane alterne in associazione con metotressato
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne in associazione con metotressato

Quando si inizia la terapia con Humira, è possibile somministrare una dose di carico da 40 mg per i pazienti con peso < 30 kg o 80 mg per i pazienti con peso ≥ 30 kg una settimana prima dell'inizio della terapia di mantenimento. Non sono disponibili dati clinici sull'uso della dose di carico di Humira nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### Modo di somministrazione

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

Humira è disponibile in altre concentrazioni e presentazioni.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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 Humira. Poiché l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

La terapia con Humira 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 Humira devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere *Altre infezioni opportunistiche*).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Humira 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 Humira 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 Humira 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.

#### *Gravi infezioni*

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

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 Humira. Sono stati riportati casi di tubercolosi polmonare ed extra-polmonare (ovvero disseminata).

Prima di iniziare la terapia con Humira, 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 Promemoria per il Paziente. I medici 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 Humira 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 Humira 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 a base di Humira 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 Humira. Nel corso del trattamento con Humira, 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 Humira, 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 Humira 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 Humira. 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 Humira, 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 Humira, 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 Humira 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 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 Humira 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 Humira, 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 Humira in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Humira 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 Humira 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, reazioni allergiche gravi associate con Humira sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con Humira durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di Humira. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Humira 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 Humira, 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 ricevanti 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  $\leq 18$  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 Humira 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 azatioprina o 6-mercaptopurina e Humira. Nei pazienti trattati con Humira 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 Humira è continuato dopo lo sviluppo di neoplasia. Pertanto, il trattamento con Humira in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con Humira, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o 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 dovuto 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 Humira, 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 Humira 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 Humira.

## 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 Humira.

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

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

## 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 Humira sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. Humira deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). Humira è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Humira deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

## Processi autoimmuni

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

## 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 Humira non peggiora o causa stenosi.

## Anziani

La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti di età superiore ai 65 anni (3,7%) trattati con Humira 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.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La terapia con Humira è stata studiata in monoterapia e in combinazione con metotressato in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica. Quando Humira è stato somministrato in combinazione con metotressato la formazione di anticorpi è stata inferiore rispetto alla monoterapia. La somministrazione di Humira 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 Humira e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

La combinazione di Humira 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

Le donne in età fertile devono considerare l'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Humira.

#### Gravidanza

Un numero elevato (circa 2100) di gravidanze esposte ad adalimumab, raccolte in modo prospettico, che hanno portato a nati vivi con esiti noti e che includevano più di 1500 gravidanze esposte durante il primo trimestre, non ha indicato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

In un registro di coorte prospettico, sono state arruolate 257 donne con artrite reumatoide (AR) o malattia di Crohn (MC) trattate con adalimumab almeno durante il primo trimestre di gravidanza e 120 donne con AR o MC non trattate con adalimumab. L'endpoint primario è stato la prevalenza di gravi difetti alla nascita. Il tasso delle gravidanze che si sono concluse con la nascita di almeno un neonato vivo con un grave difetto alla nascita è stato 6/69 (8,7%) nelle donne con AR trattate con adalimumab e 5/74 (6,8%) nelle donne con AR non trattate (OR non aggiustato 1,31; 95% IC 0,38-4,52) e 16/152 (10,5%) nelle donne con MC trattate con adalimumab e 3/32 (9,4%) nelle donne con MC non trattate (OR non aggiustato 1,14, 95% IC 0,31-4,16). L'OR aggiustato (che considera le differenze rispetto al baseline) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata

dalle limitazioni metodologiche dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

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 TNF $\alpha$ , la somministrazione di adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. Adalimumab deve essere utilizzato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

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 (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad adalimumab nell'utero non è raccomandata fino a 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

### Allattamento

Le limitate informazioni dalla letteratura pubblicata indicano che adalimumab è escreto nel latte materno in concentrazioni molto basse e che la concentrazione di adalimumab nel latte umano è pari allo 0,1% - 1% del livello sierico della madre. Somministrate per via orale, le immunoglobuline G sono sottoposte a proteolisi intestinale ed hanno una scarsa biodisponibilità. Non si ritiene che possa avere effetti su neonati/lattanti. Conseguentemente, Humira può essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Humira è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici registrativi 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 Humira 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 Humira 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 Humira. I farmaci anti-TNF, come Humira, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro.

A seguito della somministrazione di Humira, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali e potenzialmente 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 ed è riportata nella Tabella 7 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , raro  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$  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 compare un asterisco (\*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

**Tabella 7**  
**Effetti indesiderati**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T <sup>1)</sup> , carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle) <sup>1)</sup> , sarcoma di Kaposi

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup> , vasculite
	Raro	Anafilassi <sup>1)</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperlipidemia
	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	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	Accidente cerebrovascolare <sup>1)</sup> , tremore, neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (ad es. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré) <sup>1)</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup> , aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, vampate, ematoma
	Non Comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare <sup>1)</sup> , interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica <sup>1)</sup>
	Raro	Fibrosi polmonare <sup>1)</sup>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome secca
	Non comune	Pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale <sup>1)</sup>
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina,
	Raro	Epatite riattivazione dell'epatite B <sup>1)</sup> , epatite autoimmune <sup>1)</sup>
	Non nota	Insufficienza epatica <sup>1)</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo)
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolosa palmoplantare) <sup>1)</sup> , orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia <sup>1)</sup> , prurito
	Non comune	Sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculite cutanea <sup>1)</sup> reazione cutanea lichenoidale <sup>1)</sup>
	Non nota	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite <sup>1)</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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 <sup>1)</sup>
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza 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 <sup>1)</sup>
	Non comune	Infiemmazione
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi della coagulazione e disturbi emorragici (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi anti-DNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non nota	Aumento di peso <sup>2)</sup>
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 provenienti da segnalazioni spontanee

2) La variazione ponderale media rispetto al basale per adalimumab era compresa tra 0,3 kg e 1,0 kg

per le indicazioni per adulti rispetto a (meno) - 0,4 kg e 0,4 kg per il placebo nell'arco di un periodo di trattamento di 4-6 mesi. È stato osservato anche un aumento di peso di 5-6 kg in studi di estensione a lungo termine con esposizioni medie di circa 1-2 anni in assenza di un gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Crohn e colite ulcerosa. Il meccanismo alla base di questo effetto non è chiaro, ma potrebbe essere associato all'effetto antinfiammatorio di adalimumab.

### Idrosadenite Suppurativa

Il profilo di sicurezza di Humira utilizzato ogni settimana nei pazienti con Idrosadenite Suppurativa (HS) è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di Humira.

### Uveite

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

### 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 Humira 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 medicinale.

#### *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 Humira 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 Humira dopo la remissione dell'infezione.

L'incidenza di infezioni gravi è stata di 0,04 per paziente/anno nel gruppo trattato con Humira 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 Humira 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 (ad es., 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 Humira ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state 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 Humira ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira 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. Non sono state osservate neoplasie maligne in 93 pazienti pediatrici con un'esposizione di 65,3 anni-paziente durante uno studio con Humira in pazienti pediatrici con colite ulcerosa. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira a pazienti pediatrici con uveite,

non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 60 pazienti pediatriche con un'esposizione di 58,4 anni-paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con Humira 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 state osservate con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni-paziente in 5.291 pazienti trattati con Humira verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni-paziente in 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni-paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinate parti controllate 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 anni-paziente di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è circa 8,5 per 1.000 anni-paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è circa 9,6 per 1.000 anni-paziente e il tasso osservato di linfomi è 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 degli studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, a vari intervalli temporali, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con Humira e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo al basale, ha presentato valori positivi alla ventiquattresima settimana. Due pazienti su 3.441 trattati con Humira 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 Humira 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 Humira e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 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 Humira 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 superiori

o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con Humira in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e <4 anni.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 Humira e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira, in pazienti con malattia di Crohn 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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nel 2,6% (5/192) dei pazienti di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori al basale.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 Humira e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira in pazienti pediatriche 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 Humira (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 Idrosadenite 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 Humira e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Humira (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 Humira 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 Humira e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio controllato di fase 3 di Humira in pazienti con colite ulcerosa pediatrica (N=93) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni due settimane (N=31) e di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana (N=32), a seguito di una dose di induzione aggiustata per il peso corporeo di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1, e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=63), o di una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1, e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=30), sono stati riscontrati aumenti delle ALT  $\geq 3 \times$  ULN nell'1,1% (1/93) dei pazienti.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi ALT 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 Humira e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a Humira 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](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non è stata osservata tossicità dose-limitante 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- $\alpha$ ). Codice ATC: L04AB04

##### 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<sub>50</sub> di 0,1-0,2 nM).

##### Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con Humira, 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 Humira. I pazienti trattati con Humira hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni ematologici dell'infiammazione cronica.

Dopo trattamento con Humira, anche nei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare, malattia di Crohn, colite ulcerosa e Idrosadenite Suppurativa è stata 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 TNF $\alpha$ . Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

##### Efficacia e sicurezza clinica

###### *Artrite reumatoide*

Humira è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di Humira 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. Il dolore nel sito di iniezione di Humira 40 mg/0,4 ml è stato valutato in due studi randomizzati, con controllo attivo, in singolo cieco, con due periodi di crossover.

Lo studio AR I è stato condotto su 271 pazienti di età  $\geq$  18 anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD e con risposta inadeguata al 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. Humira 20, 40 o 80 mg o placebo sono stati somministrati a settimane alterne per 24 settimane.

Nello studio AR II sono stati studiati 544 pazienti di età  $\geq 18$  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 Humira 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  $\geq 18$  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 Humira a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di Humira 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 Humira/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 di Humira in 636 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo e con età  $\geq 18$  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 Humira 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 moderato-grave (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di Humira somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di Humira 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 Humira è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

Gli studi AR VI e VII hanno valutato ciascuno 60 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave con età  $\geq 18$  anni. I pazienti arruolati utilizzavano sia Humira 40 mg/0,8 ml e valutarono il dolore medio al sito di iniezione come una superficie di almeno 3 cm (su una scala VAS da 0-10 cm) oppure erano soggetti naive al trattamento con farmaco biologico che stavano iniziando il trattamento con Humira 40 mg/0,8 ml. I pazienti erano randomizzati a ricevere una singola dose di Humira 40 mg/0,8 ml oppure di Humira 40 mg/0,4 ml, seguita da una singola iniezione del trattamento alternativo alla dose successiva.

L'endpoint 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'endpoint 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 un ulteriore endpoint primario rappresentato dal ritardo della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'endpoint primario di variazione della qualità di vita. L'endpoint primario negli studi RA VI e VII era rappresentato dal dolore al sito di iniezione immediatamente dopo l'iniezione misurato dalla scala VAS da 0-10 cm.

### Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con Humira 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 8.

**Tabella 8**  
**Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo**  
**(percentuale di pazienti)**

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

<sup>a</sup> studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane

<sup>b</sup> 40 mg di Humira somministrato ogni due settimane

<sup>c</sup> MTX = metotressato

\*\*p<0,01, Humira *versus* placebo

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 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 sono stati seguiti fino a per 10 anni. Su un totale di 207 pazienti che sono stati randomizzati a Humira 40 mg a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira 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 Humira, in combinazione con la terapia convenzionale, è stata migliore in misura statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a terapia convenzionale (p<0,001).

Negli studi AR I-IV, i pazienti trattati con Humira hanno raggiunto risposte ACR 20 e 50 statisticamente significative 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 Humira/metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con Humira alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere Tabella 9).



**Tabella 9**  
**Risposte ACR nello studio AR V**  
**(percentuale di pazienti)**

Risposta	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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
<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney. <sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney <sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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 nei pazienti seguiti fino a 10 anni. Dei 542 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di Humira a settimane alterne, 170 pazienti hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira/metotressato ha raggiunto remissione clinica (DAS28 (PCR) < 2,6) rispetto al 20,6% dei pazienti trattati con metotressato in monoterapia ed al 23,4% dei pazienti che aveva ricevuto Humira in monoterapia. La terapia associata Humira/metotressato si è rivelata superiore dal punto di vista clinico e statistico alle monoterapie con metotressato ( $p < 0,001$ ) e Humira ( $p < 0,001$ ) 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 Humira in monoterapia o alla terapia associata Humira/metotressato e che erano stati arruolati nella fase di estensione in aperto dello studio, 171 hanno completato i 10 anni di trattamento con Humira. 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 Humira 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 Humira/MTX hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo MTX, a 6 e 12 mesi (vedere Tabella 10).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale è stata mantenuta per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con Humira 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 Humira 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 10**  
**Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III**

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

<sup>a</sup>metotressato

<sup>b</sup>Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e Humira.

<sup>c</sup>Basato sull'analisi a ranghi

<sup>d</sup>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 11).

**Tabella 11**  
**Variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V**

	MTX n=257 (95% intervallo di confidenza)	Humira n=274 (95% intervallo di confidenza)	Humira/MTX n=268 (95% intervallo di confidenza)	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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
Indice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

<sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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  $\leq 0,5$ ) è stata significativamente maggiore con la terapia associata Humira/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 Humira (rispettivamente 50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ ).

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 Humira in monoterapia e della terapia associata Humira/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 correlata allo stato di salute 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, che è stato un endpoint primario prespecificato dello studio AR III alla 52<sup>a</sup> settimana. Tutti gli schemi terapeutici con Humira nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti maggiori in misura statisticamente significativa 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 Humira con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con Humira 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 Humira/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con Humira 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.

### Dolore al sito di iniezione

Per gli studi crossover raggruppati RA VI e VII, è stata osservata una differenza statisticamente significativa per il dolore al sito di iniezione subito dopo la somministrazione tra Humira 40 mg/0,8 ml e Humira 40 mg/0,4 ml (valore medio di VAS di 3,7 cm contro un valore di 1,2 cm, scala 0-10 cm,  $P < 0,001$ ). Questo rappresenta una riduzione mediana del dolore al sito di iniezione pari all'84%.

### Spondiloartrite assiale

#### Spondilite anchilosante (SA)

È stata valutata la somministrazione di 40 mg di Humira 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 Humira 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 a settimane alterne e sono stati conseguentemente trattati come soggetti non-responder 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 Humira 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	Humira N=208
ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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 Humira e placebo alla settimana 2, 12 e 24

<sup>a</sup>Valutazioni della spondilite anchilosante

<sup>b</sup>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

I pazienti trattati con Humira 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 (ASQoL).

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 Humira 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 Humira.

#### Studio nr-axSpA I

Nello studio nr-axSpA I, Humira, 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 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 Humira 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.

Trentatré 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 Humira 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo fino a 144 settimane. Nei pazienti trattati con Humira 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 I**

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

<sup>a</sup>Assessment of Spondyloarthritis international Society

<sup>b</sup>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

<sup>c</sup>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup>deviazione media dal valore basale

<sup>e</sup>n=91 con placebo e n=87 con Humira

<sup>f</sup>high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)

<sup>g</sup>n=73 con placebo e n=7 con Humira

<sup>h</sup>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

<sup>i</sup>n=84 con placebo e Humira

<sup>j</sup>n=84 con placebo e n=85 con Humira

\*\*\*, \*\*, \* Statisticamente significativa a  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$ , e  $< 0,05$ , per tutti i valori messi a confronto tra Humira e placebo

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

#### Inibizione dell'inflammatione

Un miglioramento significativo dei segni dell'inflammatione, 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 Humira 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. Humira ha dimostrato, alla settimana 12, un miglioramento dal basale maggiore in misura statisticamente significativa rispetto al placebo nel punteggio dell'HAQ-S totale e nel Physical Component Score (PCS) 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.

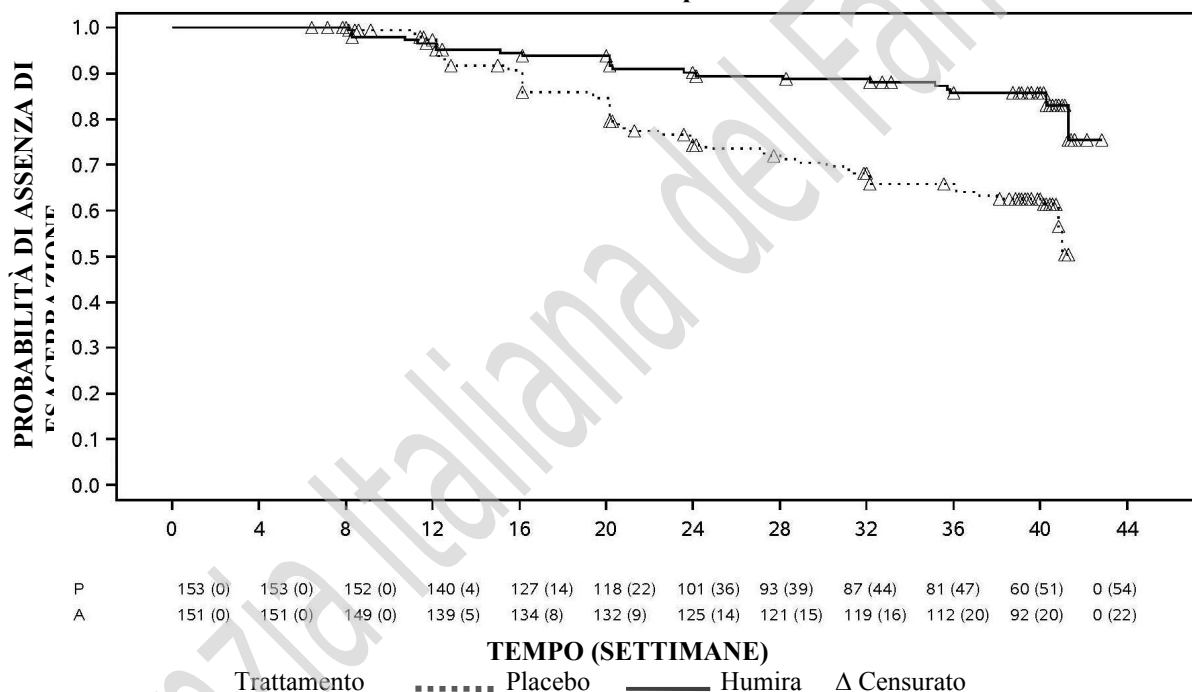
#### Studio nr-axSpA II

Seicentotrentatré (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  $\geq 2$  FANS, oppure intolleranza

o controindicazione ai FANS, sono stati arruolati nel periodo in aperto dello studio nr-axSpA II, durante il quale hanno ricevuto Humira 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 Humira 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 Humira 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  $\geq 2,1$  a due visite consecutive a distanza di quattro settimane. Una percentuale maggiore di pazienti che ricevevano Humira 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 = HUMIRA (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 Humira, 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 Humira 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).

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

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

<sup>a</sup> Valutazione della Società internazionale per la spondiloartrite (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*)

<sup>b</sup> Il basale è definito come basale in aperto quando i pazienti presentano malattia attiva.

<sup>c</sup> Punteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

<sup>d</sup> L'esacerbazione parziale è definita come ASDAS  $\geq 1,3$  ma  $< 2,1$  a 2 visite consecutive.

\*\*\*, \*\* Statisticamente significativo, rispettivamente, con  $p < 0,001$  e  $< 0,01$  per tutti i confronti tra Humira e placebo.

#### Artrite psoriasica

Humira, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato studiato in pazienti affetti da artrite psoriasica attiva di grado moderato-grave 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 non steroidei 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 Humira 40 mg a settimane alterne.

A causa del numero limitato di pazienti studiati, non vi è sufficiente evidenza dell'efficacia di Humira 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)**

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

\*\*\*  $p < 0,001$  per tutti i confronti tra Humira e placebo

\*  $p < 0,05$  per tutti i confronti tra Humira e placebo

N/A non applicabile

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

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 Humira o con placebo, ed alla settimana 48, quando tutti i pazienti erano trattati con Humira 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 Humira, 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  $\pm$  DS)  $0,8 \pm 2,5$  nel gruppo placebo (alla settimana 24) rispetto a  $0,0 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ) nel gruppo Humira (alla settimana 48).

Nei pazienti trattati con Humira 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 Humira 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 Humira sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA  $\geq 10\%$  e Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  o  $\geq 10$ ), i quali erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, durante gli studi randomizzati in doppio cieco. Il 73% dei pazienti arruolati negli studi I e II sulla psoriasi erano stati precedentemente sottoposti a terapia sistemica o fototerapica.

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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 Humira pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta  $\geq$  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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta  $\geq$  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%).



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 Humira 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**

	<b>Placebo</b> <b>N=398</b> <b>n (%)</b>	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> <b>N=814</b> <b>n (%)</b>
<b>≥PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: Guarigione/Marcato miglioramento</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di centre-adjusted rate <sup>b</sup> p<0,001, Humira vs. placebo		

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

	<b>Placebo</b> <b>N=53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N=110</b> <b>n (%)</b>	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> <b>N=108</b> <b>n (%)</b>
<b>≥PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: Guarigione/marcato miglioramento</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p<0,001 Humira vs. placebo <sup>b</sup> p<0,001 Humira vs. metotressato <sup>c</sup> p<0,01 Humira vs. placebo <sup>d</sup> p<0,05 Humira vs. metotressato			

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, nel 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 Humira, p<0,001, si è verificata una “perdita di risposta adeguata” (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima o alla 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 arruolati nello 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 Humira fino alla cinquantaduesima settimana hanno continuato la somministrazione di Humira 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 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 mediano alla 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 del 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 Humira 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 Humira 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 maggiore in misura statisticamente significativa di pazienti che aveva ricevuto Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA $\geq$ 10% (60% dei pazienti) e BSA<10% e  $\geq$ 5% (40% dei pazienti)).

**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	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Humira 40 mg a settimane alterne N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado ≥2(%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI totale (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p<0,001, Humira vs. placebo

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

#### *Idrosadenite Suppurativa*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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 Humira nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (Humira 40 mg ogni settimana, Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (Humira 40 mg ogni settimana, Humira 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 Humira 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione trattata con 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 Humira *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 19). I pazienti trattati con Humira presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

**Tabella 19: Risultati di efficacia a 12 settimane, Studi HS I e II**

	Studio HS I		Studio HS II	
	Placebo	Humira 40 mg a settimana	Placebo	Humira 40 mg a settimana
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***

\*  $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$ , Humira *versus* placebo

<sup>a</sup> Tra tutti i pazienti randomizzati.

<sup>b</sup> Tra i pazienti con una valutazione di dolore cutaneo legato all'Idrosadenite Suppurativa (HS)  $\geq 3$ , 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 Humira 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 Humira.

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 Humira 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato Humira 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 20).

**Tabella 20: Percentuale di Pazienti<sup>a</sup> che hanno ottenuto HiSCR<sup>b</sup> alle settimane 24 e 36 dopo il Riasssegnamento del Trattamento alla settimana 12 da Humira ogni settimana**

	<b>Placebo (trattamento sospeso) N = 73</b>	<b>Humira 40 mg a settimane alterne N = 70</b>	<b>Humira 40 mg ogni settimana N = 70</b>
Settimana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Settimana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<sup>a</sup> Pazienti con almeno una risposta parziale ad Humira 40 mg ogni settimana dopo 12 settimane di trattamento. <sup>b</sup> 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-responder.			

Tra i pazienti con una risposta parziale alla settimana 12 e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con Humira, la percentuale di HiSCR alla settimana 48 era del 68,3% ed alla settimana 96 era del 65,1%. Nel trattamento a lungo termine con Humira 40 mg a settimana per 96 settimane non sono emerse nuove problematiche di sicurezza.

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

#### *Malattia di Crohn*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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)  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di aminosalicilati, 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 Humira 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 pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere 160 mg di Humira alla settimana 0 ed 80 mg di Humira alla settimana 2 oppure placebo alla settimana 0 ed alla settimana 2. I non-responder 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 di Humira 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 (diminuzione dell'indice CDAI  $\geq 70$ ) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica 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 21.

**Tabella 21**  
**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	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 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 Humira 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 ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica 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 22. 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 22**  
**Mantenimento della remissione e della risposta clinica**  
**(percentuale di pazienti)**

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

\*  $p < 0,001$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

\*\*  $p < 0,02$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

<sup>a</sup> di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

Tra i pazienti che non hanno evidenziato una risposta alla settimana 4, il 43% dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di Humira ha manifestato una risposta entro la settimana 12 rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta 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 dagli 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 (inflammatory bowel disease questionnaire) nei pazienti randomizzati a Humira 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.

#### Colite Ulcerosa

La sicurezza e l'efficacia di dosi multiple di Humira 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 Humira alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg di Humira 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 settimane alterne. La remissione clinica (definita come punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sotto punteggio  $> 1$ ) è stata valutata alla settimana 8.

Nello studio UC-II, 248 pazienti hanno assunto 160 mg di Humira alla settimana 0,80 mg alla settimana 2 e successivamente 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 Humira 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 Humira in remissione alla settimana 8, 21/41 (51%) erano in remissione alla settimana 52.

I risultati per la popolazione totale dello studio UC-II sono mostrati nella Tabella 23.

**Tabella 23**  
**Risposta, Remissione e guarigione della mucosa nello Studio UC-II**  
**(Percentuale di pazienti)**

	<b>Placebo</b>	<b>Humira 40 mg a settimane alterne</b>
<b>Settimana 52</b>	<b>N=246</b>	<b>N=248</b>
Risposta clinica	18%	30%*
Remissione clinica	9%	17%*
Guarigione della mucosa	15%	25%*
Remissione libera da Steroidi per un periodo $\geq 90$ giorni <sup>a</sup>	6% (N=140)	13%* (N=150)
<b>Settimana 8 e 52</b>		
Risposta prolungata	12%	24%**
Remissione prolungata	4%	8%*
Guarigione prolungata della mucosa	11%	19%*

La remissione clinica è definita da un punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sottopunteggio  $> 1$ ;

La risposta clinica è definita come una riduzione rispetto al basale del punteggio Mayo  $\geq 3$  punti e  $\geq 30\%$ , oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale [RBS]  $\geq 1$  o un RBS di 0 o 1 in valore assoluto;

\* $p < 0,05$  per Humira vs. placebo alla comparazione appaiata delle percentuali

\*\* $p < 0,001$  per Humira vs. placebo alla comparazione appaiata delle percentuali

<sup>a</sup> Di coloro che hanno assunto corticosteroidi al basale.

Dei pazienti che hanno risposto alla settimana 8, il 47% mostrava una risposta, il 29% era in remissione, il 41% ha manifestato guarigione della mucosa e il 20% era in remissione senza uso di steroidi per un periodo  $\geq 90$  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 di estensione in aperto a lungo termine (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.



### Tassi di ospedalizzazione

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 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

### Uveite

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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).

I pazienti che hanno completato gli Studi UV I e UV II erano eleggibili per essere arruolati in uno studio di estensione a lungo termine non controllato della durata originariamente programmata di 78 settimane. I pazienti sono stati autorizzati a continuare il medicinale in studio oltre la Settimana 78 fino a quando hanno avuto accesso ad Humira.

### Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con Humira rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 24). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di Humira sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 2).

**Tabella 24**  
**Tempo al fallimento del trattamento negli Studi UV I e UV II**

Analisi Trattamento	N	Fallimento N (%)	Mediana del tempo al fallimento (mesi)	HR <sup>a</sup>	IC al 95% per l'HR <sup>a</sup>	Valore P <sup>b</sup>
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello Studio UV I</b>						
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
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello Studio UV II</b>						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

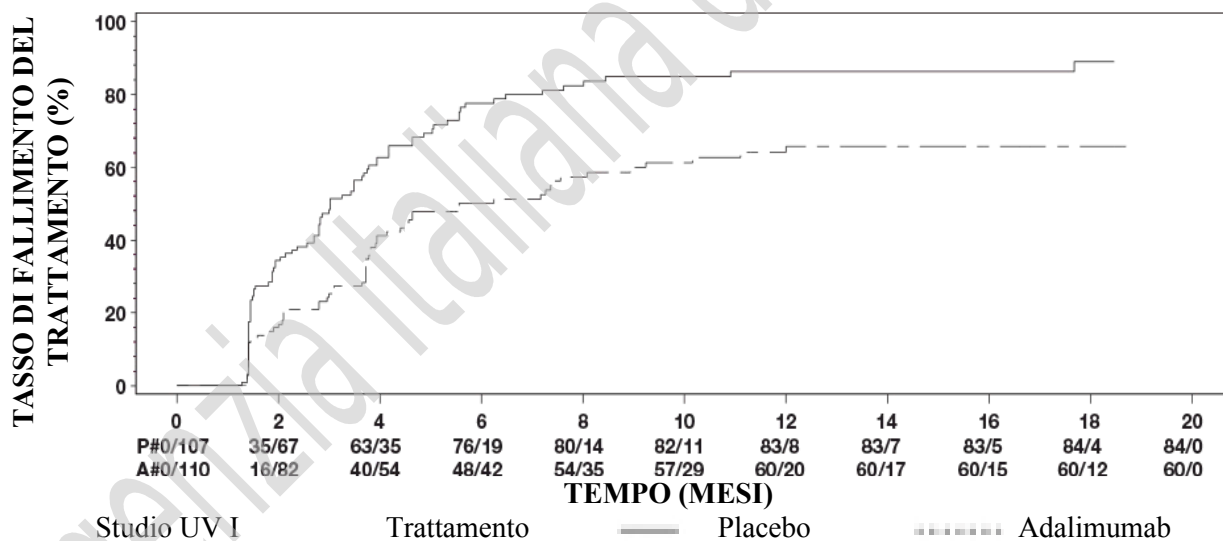
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

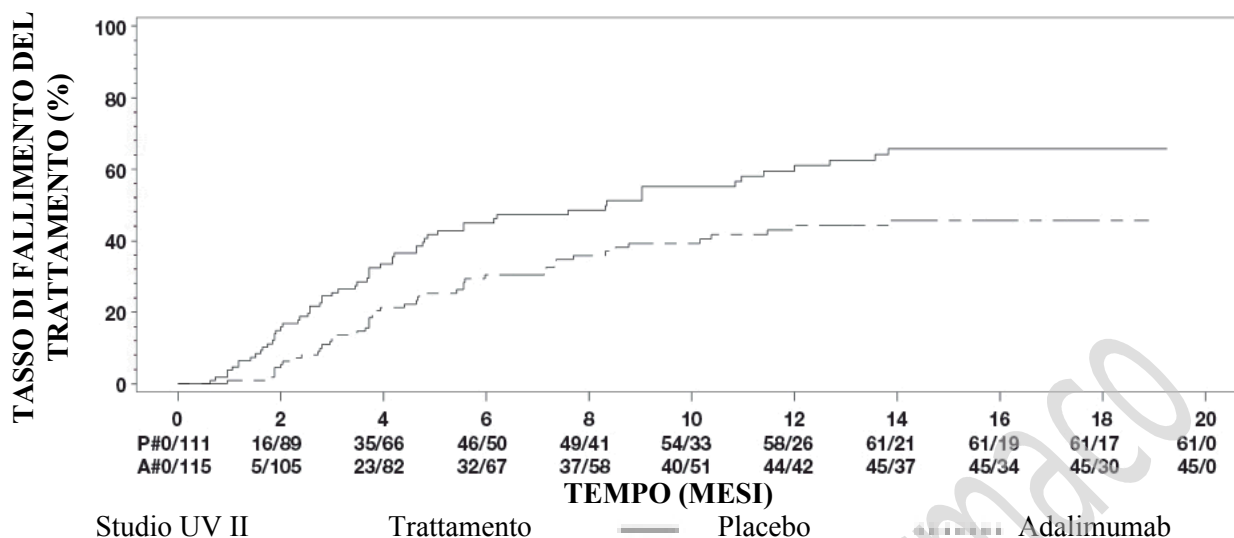
<sup>a</sup> HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

<sup>b</sup> Valore P bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

<sup>c</sup> 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 = HUMIRA (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 424 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 60 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. a causa di deviazioni o per complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 364 pazienti rimanenti, 269 pazienti valutabili (74%) hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 216 (80,3%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dose concomitante di steroidi  $\leq 7,5$  mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA era migliorata o mantenuta (deteriorazione  $< 5$  lettere) nell'88,6% degli occhi alla settimana 78. I dati oltre la settimana 78 sono stati generalmente coerenti con questi risultati, ma il numero di soggetti arruolati è diminuito dopo questo periodo. Complessivamente, tra i pazienti che hanno interrotto lo studio prima della settimana 78, il 18% ha interrotto a causa di eventi avversi, l'8% 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. Humira 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 Humira 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

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.

I pazienti degli studi I, II e III sull'artrite reumatoide sono stati esaminati a vari intervalli di tempo per valutare gli anticorpi anti-adalimumab durante il periodo da 6 a 12 mesi. Negli studi clinici registrativi,

gli anticorpi anti-adalimumab sono stati riscontrati nel 5,5% (58/1053) dei pazienti trattati con adalimumab, rispetto allo 0,5% (2/370) dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti a cui non è stato somministrato contemporaneamente il metotressato, l'incidenza è stata del 12,4%, rispetto allo 0,6% quando adalimumab è stato usato in combinazione con metotressato.

Nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 4 e 17 anni, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 15,8% dei pazienti (27/171) trattati con adalimumab. Nei pazienti ai quali non è stato somministrato contemporaneamente metotressato, l'incidenza è stata pari al 25,6% (22/86) rispetto al 5,9% (5/85), quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato. In pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 a < 4 anni di età o con 4 anni o più di età ed un peso inferiore ai 15 kg, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 7% (1/15) dei pazienti, e l'unico paziente era stato sottoposto alla terapia concomitante con metotressato.

Nei pazienti con artrite associata ad entesite, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 10,9% (5/46) dei pazienti trattati con adalimumab. Nei pazienti ai quali non è stato somministrato metotressato in concomitanza, l'incidenza è stata del 13,6% (3/22), rispetto all'8,3% (2/24) quando adalimumab è stato utilizzato in combinazione con metotressato.

Nei pazienti affetti da artrite psoriasica, gli anticorpi anti-adalimumab sono stati identificati in 38/376 soggetti (10%) trattati con adalimumab. Nei pazienti non sottoposti a terapia concomitante con metotressato, l'incidenza è risultata pari al 13,5% (24/178 soggetti) rispetto al 7% (14 su 198 soggetti) quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato.

Nei pazienti affetti da spondilite anchilosante, gli anticorpi anti-adalimumab sono stati identificati in 17/204 soggetti (8,3%) trattati con adalimumab. Nei pazienti non sottoposti a terapia concomitante con metotressato, l'incidenza è risultata pari a 16/185 (8,6%) rispetto all'1/19 (5,3%) quando adalimumab è stato utilizzato in associazione al metotressato.

Nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica sono stati riscontrati anticorpi anti-adalimumab in 8/152 soggetti (5,3%) trattati in modo continuo con adalimumab.

Nei pazienti con malattia di Crohn, anticorpi anti-adalimumab sono stati identificati in 7/269 soggetti (2,6%) e in 19/487 soggetti (3,9%) in pazienti affetti da colite ulcerosa.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 77/920 (8,4%) soggetti trattati con adalimumab in monoterapia.

In pazienti adulti affetti da psoriasi a placche trattati a lungo termine in monoterapia con adalimumab che hanno partecipato ad uno studio di sospensione e di ri-trattamento, la percentuale di positività per anticorpi anti-adalimumab dopo la ripresa del trattamento (11 casi su 482 soggetti, 2,3%) si è mostrata simile a quella osservata prima della sospensione del farmaco (11 casi su 590 soggetti, 1,9%).

Nei pazienti con psoriasi pediatrica sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 5/38 soggetti (13%) trattati con 0,8mg/kg di adalimumab in monoterapia.

In pazienti con Idrosadenite Suppurativa di grado da moderato a severo, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 10/99 soggetti (10,1%) trattati con adalimumab.

Nei pazienti in età pediatrica con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab è stato del 3,3% nei pazienti in trattamento con adalimumab.

Nei pazienti adulti con uveite non infettiva, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 4,8% (12/249) dei pazienti trattati con adalimumab.

Nei pazienti con colite ulcerosa pediatrica attiva da moderata a severa, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab nei pazienti trattati con adalimumab è stato del 3%.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche del prodotto, il confronto fra le quantità di anticorpi con quelle di altri prodotti non è appropriato.

### Popolazione pediatrica

#### *Artrite idiopatica giovanile (JIA)*

#### *Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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<sup>2</sup> di Humira 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 25.

**Tabella 25**

#### **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<sup>2</sup> di Humira 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% ( $\geq 30\%$ ) 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 26**  
**Risposta PedACR30 nel corso dello studio JIA**

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

<sup>a</sup> Le risposte Ped ACR 30/50/70 alla 48a settimana sono risultate significativamente maggiori rispetto a quelle ottenute nei pazienti trattati con placebo

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> 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 Humira nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di età al basale compresa tra 4 e 12 anni e 8 appartenenti al gruppo di età al basale compresa tra 13 e 17 anni, sono stati trattati per 6 anni o più.

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e meno pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia combinata Humira e MTX rispetto al trattamento con Humira somministrato in monoterapia.

Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di Humira 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 Humira è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2-<4 anni età o di 4 anni di età o più e peso <15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a gravemente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di Humira 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 percentuali 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 Humira nel corso della fase di estensione in aperto (OLE). In totale, 20 soggetti erano trattati per 60 settimane o oltre.

### Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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<sup>2</sup> di superficie corporea (BSA) di Humira, 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 (OL), durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea di Humira, 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 Humira 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 Humira che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico negli endpoint secondari, 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.

### Psoriasi a placche pediatrica

L'efficacia di Humira 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  $\geq$  4 o BSA > 20% o BSA > 10% con lesioni molto spesse o PASI  $\geq$  20 o  $\geq$  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 Humira 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 Humira 0,8 mg/kg ha avuto risposte di efficacia positive (ad es., risposta PASI 75) rispetto a quelli randomizzati a 0,4mg/kg a settimane alterne o a metotressato.

**Tabella 27: Psoriasi a Placche Pediatrica**  
**Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	MTX <sup>a</sup> N=37	Humira 0,8mg/kg a settimane alterne N=38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Guarigione/Marcato miglioramento <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)
<sup>a</sup> MTX = metotressato <sup>b</sup> P=0,027, Humira 0,8 mg/kg vs. MTX <sup>c</sup> P=0,083, Humira 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 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 negli adolescenti*

Non sono stati condotti studi clinici con Humira 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 che il decorso di malattia, la patofisiologia e gli effetti del medicinale siano sostanzialmente simili a quelli 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 in pazienti pediatrici*

Humira 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 28.

**Tabella 28**  
**Regime di mantenimento**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Bassa dose</b>	<b>Dose standard</b>
< 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 29. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 30.



<b>Tabella 29</b>			
<b>Studio della Malattia di Crohn Pediatrica</b>			
<b>PCDAI di Remissione Clinica e di Risposta</b>			
	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne N = 93</b>	<b>Bassa dose 20/10 mg a settimane alterne N = 95</b>	<b>valore P *</b>
<b>Settimana 26</b>			
Remissione clinica	38,7%	28,4%	0,075
Risposta clinica	59,1%	48,4%	0,073
<b>Settimana 52</b>			
Remissione clinica	33,3%	23,2%	0,100
Risposta clinica	41,9%	28,4%	0,038
* confronto valore P per Dose Standard <i>versus</i> Bassa Dose.			

<b>Tabella 30</b>			
<b>Studio della Malattia di Crohn Pediatrica</b>			
<b>Discontinuazione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola</b>			
	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne</b>	<b>Dose Bassa 20/10 mg a settimane alterne</b>	<b>Valore P <sup>1</sup></b>
<b>Corticosteroidi discontinuati</b>	<b>N= 33</b>	<b>N=38</b>	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Discontinuazione di Immunomodulatori<sup>2</sup></b>	<b>N=60</b>	<b>N=57</b>	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remissione della Fistola<sup>3</sup></b>	<b>N=15</b>	<b>N=21</b>	
Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
Settimana 52,	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa.

<sup>2</sup> la terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica

<sup>3</sup> 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 pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 93 pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e 17 anni affetti da colite ulcerosa da moderata a severa (Mayo Score da 6 a 12 con sottopunteggio endoscopico da 2 a 3 punti, confermato mediante endoscopia refertata da un operatore indipendente) che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza alla terapia convenzionale. Circa il 16% dei pazienti nello studio aveva

fallito un precedente trattamento con anti-TNF. Ai pazienti che avevano ricevuto corticosteroidi all'arruolamento è stato consentito di ridurre la terapia con corticosteroidi dopo la Settimana 4.

Nel periodo di induzione dello studio, 77 pazienti sono stati randomizzati 3:2 per ricevere un trattamento in doppio cieco con Humira a una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2, oppure una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6. A seguito di un emendamento al disegno dello studio, i restanti 16 pazienti arruolati hanno ricevuto nel periodo di induzione un trattamento in aperto con Humira alla dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2.

Alla Settimana 8, 62 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal Partial Mayo Score (PMS; definito come una diminuzione del PMS  $\geq 2$  punti e  $\geq 30\%$  dal basale) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento di mantenimento in doppio cieco con Humira ad una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana o ad una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne. Prima di un emendamento al disegno dello studio, altri 12 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal PMS, sono stati randomizzati a ricevere placebo ma non sono stati inclusi nell'analisi di conferma dell'efficacia.

La riacutizzazione della malattia è stata definita come un aumento del PMS di almeno 3 punti (per i pazienti con PMS da 0 a 2 alla Settimana 8), di almeno 2 punti (per i pazienti con PMS da 3 a 4 alla Settimana 8) o almeno di 1 punto (per i pazienti con PMS da 5 a 6 alla Settimana 8).

I pazienti che hanno presentato i criteri di riacutizzazione di malattia alla Settimana 12 o successivamente, sono stati randomizzati a ricevere una dose di reinduzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) o una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) e hanno continuato a ricevere successivamente il rispettivo regime di mantenimento.

#### *Risultati di efficacia*

Gli endpoint co-primari dello studio sono stati la remissione clinica come indicato dal PMS (definita come PMS  $\leq 2$  e nessun sottopunteggio individuale  $> 1$ ) alla Settimana 8 e remissione clinica come indicato dal FMS (Full Mayo Score) (definito come Mayo Score  $\leq 2$  e nessun sottopunteggio individuale  $> 1$ ) alla Settimana 52 nei pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8.

I tassi di remissione clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8 per i pazienti in ciascuno dei gruppi di induzione in doppio cieco di Humira sono mostrati nella Tabella 31.

**Tabella 31: Remissione Clinica in base al PMS a 8 Settimane**

	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30</b>	<b>Humira<sup>b, c</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1 N=47</b>
Remissione clinica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<sup>a</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>c</sup> Senza includere la dose di Induzione in aperto di Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6 Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 8 sono stati considerati come non aver raggiunto l'endpoint		

Alla Settimana 52, nei pazienti che avevano ricevuto Humira alle dosi di mantenimento massima in doppio cieco di 40 mg a settimane alterne (0,6 mg/kg) e massima di 40 mg a settimana (0,6 mg/kg), sono state valutate la remissione clinica come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8, la risposta clinica come indicato dal FMS (definita come una diminuzione del Mayo Score  $\geq 3$  punti e  $\geq 30\%$  dal basale) nei responder alla Settimana 8, la guarigione della mucosa (definita come Mayo subscore per endoscopia  $\leq 1$ ) nei responder alla Settimana 8, la remissione clinica come indicato dal FMS nei soggetti in remissione alla Settimana 8 e la proporzione di soggetti in remissione senza corticosteroidi come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8 (Tabella 32).

**Tabella 32: Risultati di Efficacia a 52 Settimane**

	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 40 mg a settimane alterne N=31</b>	<b>Humira<sup>b</sup> Massimo 40 mg a settimana N=31</b>
Remissione clinica nei responder PMS alla Settimana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Risposta clinica nei responder PMS alla Settimana 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Guarigione della mucosa nei responder PMS alla Settimana 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remissione clinica nei soggetti in remissione PMS alla Settimana 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remissione senza corticosteroidi nei responder PMS alla Settimana 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
<sup>a</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne <sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana <sup>c</sup> In pazienti che ricevono corticosteroidi concomitanti al basale Nota: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 52 o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della Settimana 52		

Ulteriori endpoint di efficacia esplorativi includevano la risposta clinica secondo il PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definita come una diminuzione del PUCAI  $\geq 20$  punti dal basale) e la remissione clinica come indicato dal PUCAI (definita come PUCAI  $< 10$ ) alla Settimana 8 e alla Settimana 52 (Tabella 33).

**Tabella 33: Risultati degli Endpoint Esplorativi in base al PUCAI**

	Settimana 8	
	Humira <sup>a</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30	Humira <sup>b,c</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1 N=47
Remissione clinica in base al PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Risposta clinica in base al PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Settimana 52	
	Humira <sup>d</sup> Massimo 40 mg a settimane alterne N=31	Humira <sup>e</sup> Massimo 40 mg a settimana N=31
Remissione clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Risposta clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
<sup>a</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>c</sup> Senza includere la dose di Induzione in aperto di Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>d</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne <sup>e</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6 Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 8 sono stati considerati come non aver raggiunto gli endpoint Nota 3: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 52 o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della Settimana 52		

Dei pazienti trattati con Humira che hanno ricevuto un trattamento di reinduzione durante il periodo di mantenimento, 2/6 (33%) hanno raggiunto una risposta clinica in base al FMS alla Settimana 52.

### Qualità della vita

Miglioramenti clinicamente significativi rispetto al basale sono stati osservati nei punteggi IMPACT III e WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) dei caregiver per i gruppi trattati con Humira.

Aumenti clinicamente significativi (miglioramento) rispetto al basale della velocità di crescita in altezza sono stati osservati per i gruppi trattati con adalimumab e aumenti clinicamente significativi (miglioramento) rispetto al basale dell'indice di massa corporea sono stati osservati nei soggetti trattati con la dose di mantenimento di massimo 40 mg (0,6 mg/kg) ogni settimana.

## Uveite pediatrica

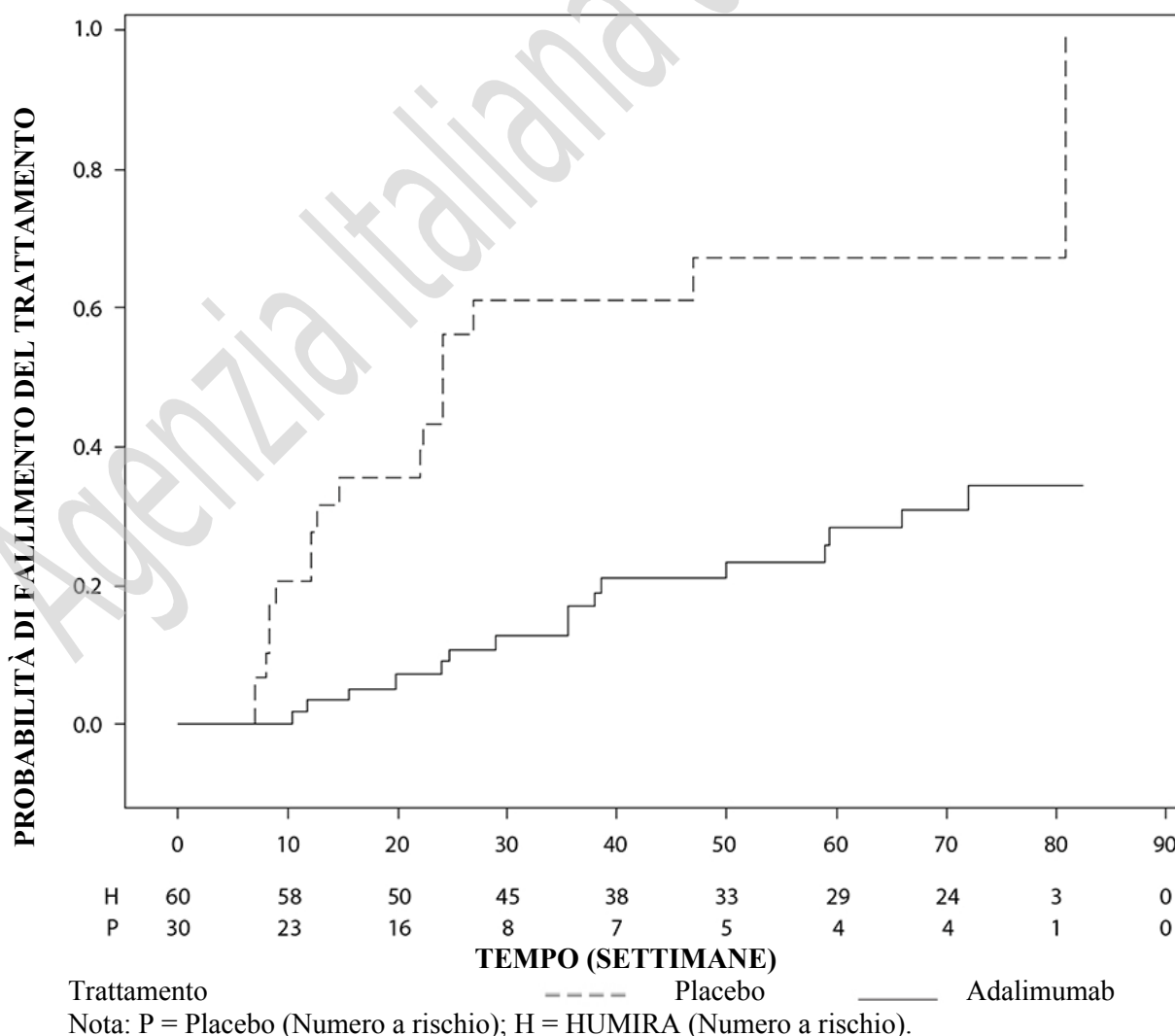
La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai <18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento con metotressato. I pazienti hanno ricevuto placebo oppure 20 mg di adalimumab (se <30 kg) o 40 mg di adalimumab (se  $\geq 30$  kg) a settimane alterne in combinazione con la loro dose basale di metotressato.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". I criteri che definivano il fallimento del trattamento erano il peggioramento o l'assenza prolungata di un miglioramento dell'infiammazione oculare o il miglioramento parziale con sviluppo di comorbidità oculari prolungate o peggioramento delle comorbidità oculari esistenti, l'uso non consentito di medicinali concomitanti e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo prolungato.

### Risposta clinica

Adalimumab ha ritardato in misura significativa il tempo al fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 3,  $P < 0,0001$  dal test dei ranghi logaritmici). La mediana del tempo al fallimento del trattamento è stata di 24,1 settimane per i soggetti trattati con placebo, mentre la mediana del tempo al fallimento del trattamento è risultata non valutabile per i soggetti trattati con adalimumab in quanto meno di metà di questi soggetti è andata incontro a fallimento del trattamento. Adalimumab ha ridotto in maniera significativa il rischio di fallimento del trattamento nella misura del 75% rispetto al placebo, come evidenziato dal rapporto di rischio (HR = 0,25 [IC al 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 3: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica**



## 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 state 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 all'equilibrio 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 all'equilibrio 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<sup>2</sup> di adalimumab (massimo 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  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (102% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato ed a  $10,9 \pm 5,2$  µg/ml (47,7% CV) con metotressato somministrato in concomitanza.

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 24mg/m<sup>2</sup> il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab è stato di  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (101% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di  $7,9 \pm 5,6$  µg/ml (71,2% CV) in co-somministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m<sup>2</sup> (massimo 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  $8,8 \pm 6,6$  µg/ml per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di  $11,8 \pm 4,3$  µg/ml in co-somministrazione con metotressato.

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

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

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

Nei pazienti adulti con Idrosadenite Suppurativa, una dose pari a 160 mg di Humira 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 minime 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 Humira alla settimana 0 seguita da 40 mg di Humira 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 Humira alla settimana 0 seguita da 80 mg di Humira 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 minimi all'equilibrio di circa 7 µg/ml nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di Humira 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 ( $\pm$ SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano 15,7 $\pm$ 6,6 µg/ml per i pazienti  $\geq$  40 kg (160/80 mg) e 10,6 $\pm$ 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 ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 9,5 $\pm$ 5,6 µg/ml per il gruppo a Dose Standard e 3,5 $\pm$ 2,2 µg/ml per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano 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 ( $\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 15,3 $\pm$ 11,4 µg/ml (40/20 mg, a settimana) and 6,7 $\pm$ 3,5 µg/ml (20/10 mg, a settimana).

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

A seguito della somministrazione sottocutanea di una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne basata sul peso corporeo, in pazienti pediatrici con colite ulcerosa, la concentrazione media minima di adalimumab sierico all'equilibrio è stata di 5,01 $\pm$ 3,28 µg/ml alla Settimana 52. Per i pazienti che hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana, la concentrazione media minima ( $\pm$ DS) di adalimumab sierico all'equilibrio è stata di 15,7 $\pm$ 5,60 µg/ml alla Settimana 52.

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.

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite 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). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Le esposizioni previste indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

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  $\geq 40$  kg con MC e CU).

#### 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  $\mu\text{g/ml}$  (95% IC: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

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  $\mu\text{g/ml}$  (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.

#### Insufficienza epatica o renale

Humira non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica o renale.

### **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 cinomologhe 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 con adalimumab 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Polisorbato 80  
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**

2 anni



#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

##### Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Humira 40 mg soluzione iniettabile è contenuta in siringhe pre-riempite monouso (vetro tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:

- 1 siringa pre-riempita (0,4 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool in un blister.
- 2 siringhe pre-riempite (0,4 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool per ogni siringa, in un blister.
- 4 siringhe pre-riempite (0,4 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool per ogni siringa, in un blister.
- 6 siringhe pre-riempite (0,4 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool per ogni siringa, in un blister.

##### Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita monouso pronta per l'utilizzo da parte dei pazienti, contenente una siringa pre-riempita. La siringa all'interno della penna è di vetro tipo I con uno stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:

- 1 penna pre-riempita (0,4 ml soluzione sterile), con 2 tamponi imbevuti di alcol in un blister.
- 2 penne pre-riempite (0,4 ml soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol, in un blister.
- 4 penne pre-riempite (0,4 ml soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol, in un blister.
- 6 penne pre-riempite (0,4 ml soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol, in un blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 08 settembre 2003

Data del rinnovo più recente: 08 settembre 2008

## **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>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humira 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
Humira 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Humira 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Ciascuna siringa pre-riempita monodose da 0,8 ml contiene 80 mg di adalimumab.

### Humira 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Ciascuna penna pre-riempita monodose da 0,8 ml contiene 80 mg di adalimumab.

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

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

Humira, 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 (DMARD), compreso il metotressato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con metotressato.

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

Humira, in combinazione con metotressato, inibisce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica, in questa popolazione di pazienti.

#### Psoriasi

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

#### Idrosadenite Suppurativa (HS)

Humira 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

Humira 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

Humira 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

Humira 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.

## Colite ulcerosa pediatrica

Humira è indicato per il trattamento della colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo in pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale, inclusi corticosteroidi e/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che sono intolleranti o presentano controindicazioni per tali terapie.

## Uveite

Humira 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.

## Uveite pediatrica

Humira è indicato per il trattamento dell'uveite anteriore pediatrica cronica non infettiva nei pazienti dai 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o per i quali la terapia convenzionale non è appropriata.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Humira, 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 Humira, le altre terapie concomitanti (per esempio, i corticosteroidi e/o gli agenti immunomodulatori) devono essere ottimizzate.

## Posologia

### *Artrite reumatoide*

La dose di Humira 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 Humira.

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con Humira. 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 Humira 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.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Psoriasi*

La dose raccomandata di Humira 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. Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita e/o penna pre-riempita è disponibile per la dose di mantenimento.

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 Humira 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 settimana o 80 mg a settimane alterne, il dosaggio può essere successivamente ridotto a 40 mg a settimane alterne.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Idrosadenite Suppurativa*

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Malattia di Crohn*

La dose di Humira 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 praticando due iniezioni da 80 mg nel corso di un giorno oppure un'iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg alla settimana 2, 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 Humira e qualora dovesse ricorrere la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con Humira può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione di Humira qualora sia trascorso un periodo superiore a 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 Humira a settimane alterne possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio a 40 mg di Humira ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Alcuni 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.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Colite Ulcerosa*

Il regime posologico di induzione raccomandato per Humira per pazienti adulti affetti da colite ulcerosa di grado da moderato a severo è di 160 mg alla settimana 0 (somministrata attraverso due iniezioni da 80 mg in un giorno o come un'iniezione da 80 mg al giorno, per due giorni consecutivi) e 80 mg alla settimana 2. 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 linee guida di pratica clinica.

Alcuni pazienti in cui si documenta una riduzione della risposta a 40 mg di Humira a settimane alterne possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio a 40 mg di Humira 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 Humira non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo periodo di tempo.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### *Uveite*

La dose raccomandata di Humira 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. Humira 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita e/o penna pre-riempita è disponibile per la dose di mantenimento. Vi è un'esperienza limitata nell'inizio del trattamento con Humira in monoterapia. Il trattamento con Humira 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 Humira.

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

### Popolazioni speciali

#### Anziani

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

#### Insufficienza epatica e/o renale

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

#### Popolazione pediatrica

##### *Psoriasi pediatrica a placche*

La sicurezza e l'efficacia di Humira nei bambini di 4-17 anni di età sono state stabilite per la psoriasi a placche. La dose consigliata di Humira è fino a un massimo di 40 mg per dose.

##### *Idrosadenite suppurativa negli adolescenti (dai 12 anni d'età, di almeno 30 kg di peso)*

Non ci sono studi clinici con Humira in pazienti adolescenti con HS. La posologia di Humira in questi pazienti è stata determinata sulla base di modelli e simulazione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Humira è di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla settimana 1 per via sottocutanea.

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

Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con Humira. Durante il trattamento con Humira si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica sulle lesioni correlate all'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 Humira.

La valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento continuato a lungo termine deve essere effettuata periodicamente (vedere i dati relativi agli adulti nel paragrafo 5.1).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 12 anni in questa indicazione.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Malattia di Crohn in pazienti pediatrici*

La dose raccomandata di Humira per pazienti con malattia di Crohn di età compresa tra 6 e 17 anni è basata sul peso corporeo (Tabella 1). Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

**Tabella 1. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con malattia di Crohn**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla settimana 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li> </ul>	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla settimana 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2</li> </ul>	40 mg a settimane alterne

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

- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 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.

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

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

#### *Colite ulcerosa pediatrica*

La dose raccomandata di Humira per i pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni affetti da colite ulcerosa è basata sul peso corporeo (Tabella 2). Humira è somministrato mediante iniezione sottocutanea.

**Tabella 2. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Colite Ulcerosa**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Dose di Induzione</b>	<b>Dose di Mantenimento a partire dalla Settimana 4*</b>
<40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg alla Settimana 0 (somministrati con una sola iniezione da 80 mg) e</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg a settimane alterne</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg alla Settimana 2 (somministrati con una sola iniezione da 40 mg)</li> </ul>	
≥40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg alla Settimana 0 (somministrati con due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) e</li> <li>• 80 mg alla Settimana 2 (somministrati con una sola iniezione da 80 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg a settimane alterne</li> </ul>

\* I pazienti pediatrici che compiono 18 anni di età durante il trattamento con Humira devono continuare la dose di mantenimento prescritta.

La continuazione della terapia oltre le 8 settimane deve essere attentamente considerata nei pazienti che non mostrano segni di risposta entro questo periodo di tempo.

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

Humira può essere disponibile in diverse concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### *Uveite pediatrica*

La dose raccomandata di Humira nei pazienti pediatrici con uveite dai 2 anni di età è basata sul peso corporeo (Tabella 3). Humira è somministrato attraverso iniezione sottocutanea.

Nell'uveite pediatrica, non c'è esperienza nel trattamento con Humira senza terapia concomitante con metotressato.

**Tabella 3. Dose di Humira per Pazienti Pediatrici con Uveite**

<b>Peso del Paziente</b>	<b>Schema Posologico</b>
< 30 kg	20 mg a settimane alterne in associazione con metotressato
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne in associazione con metotressato

Quando si inizia la terapia con Humira, è possibile somministrare una dose di carico da 40 mg per i pazienti con peso < 30 kg o 80 mg per i pazienti con peso ≥ 30 kg una settimana prima dell'inizio della terapia di mantenimento. Non sono disponibili dati clinici sull'uso della dose di carico di Humira nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è un uso rilevante di Humira nei bambini di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

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

Humira può essere disponibile in altre concentrazioni e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

#### Modo di somministrazione

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

Humira è disponibile in altre concentrazioni e presentazioni.

### 4.3 Controindicazioni

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

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 Humira. Poiché l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

La terapia con Humira 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 Humira devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere *Altre infezioni opportunistiche*).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Humira 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 Humira 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 Humira 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.

#### *Gravi infezioni*

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

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 Humira. Sono stati riportati casi di tubercolosi polmonare ed extra-polmonare (ovvero disseminata).

Prima di iniziare la terapia con Humira, 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 Promemoria per il Paziente. I medici 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 Humira 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 Humira 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 a base di Humira 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 Humira. Nel corso del trattamento con Humira, 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 Humira, 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 Humira 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 Humira. 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 Humira, 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 Humira, 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 Humira 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 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 Humira 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 Humira, 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 Humira in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Humira 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 Humira 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, reazioni allergiche gravi associate con Humira sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con Humira durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di Humira. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Humira 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 Humira, 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 ricevuti 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  $\leq 18$  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 Humira 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 azatioprina o 6-mercaptopurina e

Humira. Nei pazienti trattati con Humira 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 Humira è continuato dopo lo sviluppo di neoplasia. Pertanto, il trattamento con Humira in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

Prima e durante il trattamento con Humira, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o 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 dovuto 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 Humira, 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 Humira 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 Humira.

#### 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 Humira.

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

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

### 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 Humira sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. Humira deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). Humira è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con Humira deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

### Processi autoimmuni

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

### 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 Humira non peggiora o causa stenosi.

### Anziani

La frequenza di infezioni gravi tra i pazienti di età superiore ai 65 anni (3,7%) trattati con Humira 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.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La terapia con Humira è stata studiata in monoterapia e in combinazione con metotressato in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite psoriasica. Quando Humira è stato somministrato in combinazione con metotressato la formazione di anticorpi è stata inferiore rispetto alla monoterapia. La somministrazione di Humira 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 Humira e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

La combinazione di Humira 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

Le donne in età fertile devono considerare l'utilizzo di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Humira.

##### Gravidanza

Un numero elevato (circa 2100) di gravidanze esposte ad adalimumab, raccolte in modo prospettico, che hanno portato a nati vivi con esiti noti e che includevano più di 1500 gravidanze esposte durante il primo trimestre, non ha indicato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

In un registro di coorte prospettico, sono state arruolate 257 donne con artrite reumatoide (AR) o malattia di Crohn (MC) trattate con adalimumab almeno durante il primo trimestre di gravidanza e 120 donne con AR o MC non trattate con adalimumab. L'endpoint primario è stato la prevalenza di gravi difetti alla nascita. Il tasso delle gravidanze che si sono concluse con la nascita di almeno un neonato vivo con un grave difetto alla nascita è stato 6/69 (8,7%) nelle donne con AR trattate con adalimumab e 5/74 (6,8%) nelle donne con AR non trattate (OR non aggiustato 1,31; 95% IC 0,38-4,52) e 16/152 (10,5%) nelle donne con MC trattate con adalimumab e 3/32 (9,4%) nelle donne con MC non trattate (OR non aggiustato 1,14, 95% IC 0,31-4,16). L'OR aggiustato (che considera le differenze rispetto al baseline) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dalle limitazioni metodologiche dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

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 TNF $\alpha$ , la somministrazione di adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. Adalimumab deve essere utilizzato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

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 (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad adalimumab nell'utero non è raccomandata fino a 5 mesi dall'ultima somministrazione di adalimumab alla madre durante la gravidanza.

##### Allattamento

Le limitate informazioni dalla letteratura pubblicata indicano che adalimumab è escreto nel latte materno in concentrazioni molto basse e che la concentrazione di adalimumab nel latte umano è pari allo 0,1% - 1% del livello sierico della madre. Somministrate per via orale, le immunoglobuline G sono sottoposte a proteolisi intestinale ed hanno una scarsa biodisponibilità. Non si ritiene che possa avere effetti su neonati/lattanti. Conseguentemente, Humira può essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Humira è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici registrativi 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 Humira 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 Humira 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 Humira. I farmaci anti-TNF, come Humira, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro. A seguito della somministrazione di Humira, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali e potenzialmente 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 ed è riportata nella Tabella 4 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , raro  $\geq 1/10.000$ ,



<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 compare un asterisco (\*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

**Tabella 4**  
**Effetti indesiderati**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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 <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T <sup>1)</sup> , carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle) <sup>1)</sup> , sarcoma di Kaposi
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 <sup>1)</sup> , vasculite
	Raro	Anafilassi <sup>1)</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperlipidemia
	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	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	Accidente cerebrovascolare <sup>1)</sup> , tremore, neuropatia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (ad es. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré) <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup> , aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, vampate, ematoma
	Non Comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare <sup>1)</sup> , interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica <sup>1)</sup>
	Raro	Fibrosi polmonare <sup>1)</sup>
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome secca
	Non comune	Pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale <sup>1)</sup>
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e coledociti, steatosi epatica, aumento della bilirubina,
	Raro	Epatite Riattivazione dell'epatite B <sup>1)</sup> , epatite autoimmune <sup>1)</sup>
	Non nota	Insufficienza epatica <sup>1)</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo),
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolosa palmoplantare) <sup>1)</sup> , orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia <sup>1)</sup> , prurito
	Non comune	Sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>1)</sup> , angioedema <sup>1)</sup> , vasculite cutanea <sup>1)</sup> reazione cutanea lichenoidale <sup>1)</sup>
	Non nota	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite <sup>1)</sup>
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi lupus eritematoso sistemico

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
	Raro	Sindrome simile al lupus <sup>1)</sup>
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza 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 <sup>1)</sup>
	Non comune	Infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi della coagulazione e disturbi emorragici (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi anti-DNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non nota	Aumento di peso <sup>2)</sup>
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

<sup>1)</sup> tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee

<sup>2)</sup> La variazione ponderale media rispetto al basale per adalimumab era compresa tra 0,3 kg e 1,0 kg per le indicazioni per adulti rispetto a (meno) - 0,4 kg e 0,4 kg per il placebo nell'arco di un periodo di trattamento di 4-6 mesi. È stato osservato anche un aumento di peso di 5-6 kg in studi di estensione a lungo termine con esposizioni medie di circa 1-2 anni in assenza di un gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Crohn e colite ulcerosa. Il meccanismo alla base di questo effetto non è chiaro, ma potrebbe essere associato all'effetto antinfiammatorio di adalimumab.

### Idrosadenite Suppurativa

Il profilo di sicurezza di Humira utilizzato ogni settimana nei pazienti con Idrosadenite Suppurativa (HS) è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di Humira.

## Uveite

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

## 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 Humira 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 medicinale.

### *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 Humira 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 Humira dopo la remissione dell'infezione.

L'incidenza di infezioni gravi è stata di 0,04 per paziente/anno nel gruppo trattato con Humira 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 Humira 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 (ad es., da istoplasmosi disseminata o extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidosi, aspergilloso 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 Humira ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state 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 Humira ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira 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. Durante uno studio su Humira in pazienti pediatrici affetti da colite ulcerosa, in 93 pazienti pediatrici con un'esposizione di 65,3 anni-paziente non sono state osservate neoplasie maligne. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato Humira a pazienti pediatrici con uveite, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 60 pazienti pediatrici con un'esposizione di 58,4 anni-paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con Humira 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 state osservate con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni-paziente in 5.291 pazienti trattati con Humira verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni-paziente in 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinate parti controllate 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 anni/paziente di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è circa 8,5 per 1.000 anni/paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è circa 9,6 per 1.000 anni/paziente e il tasso osservato di linfomi è 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 degli studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, a vari intervalli temporali, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con Humira e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo al basale, ha presentato valori positivi alla ventiquattresima settimana. Due pazienti su 3.441 trattati con Humira 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 Humira 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 Humira e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 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 Humira 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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con Humira in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e <4 anni.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 Humira e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira, in pazienti con malattia di Crohn 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 superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità nel 2,6% (5/192) dei pazienti di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori al basale.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di Humira 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 Humira e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di Humira in pazienti pediatriche 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 Humira (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 Idrosadenite 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 Humira e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Humira (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 Humira 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 Humira e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.

Uno studio controllato di fase 3 su Humira in pazienti affetti da colite ulcerosa pediatrica (N=93) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una dose di induzione aggiustata per il peso corporeo di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=63), oppure di una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1, e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=30) e, a seguire, di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne (N=31) o di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana (N=32). In tale studio sono stati riscontrati aumenti delle ALT  $\geq 3$  volte il limite superiore di normalità (ULN) nell'1,1% (1/93) dei pazienti.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi ALT 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 Humira e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a Humira 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](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non è stata osservata tossicità dose-limitante 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- $\alpha$ ). Codice ATC: L04AB04

### 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<sub>50</sub> di 0,1-0,2 nM).

### Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con Humira, 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 Humira. I pazienti trattati con Humira hanno generalmente mostrato un miglioramento dei segni ematologici dell'infiammazione cronica.

Dopo trattamento con Humira, anche nei pazienti affetti da Artrite Idiopatica Giovanile Poliarticolare, malattia di Crohn, colite ulcerosa e Idrosadenite Suppurativa è stata 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 TNF $\alpha$ . Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Artrite reumatoide*

Humira è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di Humira 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. Il dolore nel sito di iniezione di Humira 40 mg/0,4 ml è stato valutato in due studi randomizzati, con controllo attivo, in singolo cieco, con due periodi di crossover.

Lo studio AR I è stato condotto su 271 pazienti di età  $\geq 18$  anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD e con risposta inadeguata al 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. Humira 20, 40 o 80 mg o placebo sono stati somministrati a settimane alterne per 24 settimane.

Nello studio AR II sono stati studiati 544 pazienti di età  $\geq 18$  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 Humira 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  $\geq 18$  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 Humira a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg

di Humira 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 Humira/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 di Humira in 636 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo e con età  $\geq 18$  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 Humira 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 moderato-grave (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di Humira somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di Humira 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 Humira è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

Gli studi AR VI e VII hanno valutato ciascuno 60 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave con età  $\geq 18$  anni. I pazienti arruolati utilizzavano sia Humira 40 mg/0,8 ml e valutarono il dolore medio al sito di iniezione come una superficie di almeno 3 cm (su una scala VAS da 0-10 cm) oppure erano soggetti naive al trattamento con farmaco biologico che stavano iniziando il trattamento con Humira 40 mg/0,8 ml. I pazienti erano randomizzati a ricevere una singola dose di Humira 40 mg/0,8 ml oppure di Humira 40 mg/0,4 ml, seguita da una singola iniezione del trattamento alternativo alla dose successiva.

L'endpoint 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'endpoint 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 un ulteriore endpoint primario rappresentato dal ritardo della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'endpoint primario di variazione della qualità di vita. L'endpoint primario negli studi AR VI e VII era rappresentato dal dolore al sito di iniezione immediatamente dopo l'iniezione misurato dalla scala VAS da 0-10 cm.

#### Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con Humira 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 5.

**Tabella 5**  
**Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo**  
**(percentuale di pazienti)**

Risposta	studio AR I <sup>a**</sup>		studio AR II <sup>a**</sup>		studio AR III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 mesi	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mesi	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mesi	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%

12 mesi ACR 70	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
6 mesi	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mesi	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane

<sup>b</sup> 40 mg di Humira somministrato ogni due settimane

<sup>c</sup> MTX = metotressato

\*\*p<0,01, Humira *versus* placebo

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 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 sono stati seguiti fino a 10 anni. Su un totale di 207 pazienti che sono stati randomizzati a Humira 40 mg a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira 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 Humira, in combinazione con la terapia convenzionale, è stata migliore in misura statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a terapia convenzionale (p<0,001).

Negli studi AR I-IV, i pazienti trattati con Humira hanno raggiunto risposte ACR 20 e 50 statisticamente significative rispetto al placebo già entro una-due 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 Humira/metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con Humira alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere Tabella 6).

**Tabella 6**  
**Risposte ACR nello studio AR V**  
**(percentuale di pazienti)**

Risposta	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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

- <sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.
- <sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney
- <sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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 nei pazienti seguiti fino a 10 anni. Dei 542 pazienti che erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di Humira a settimane alterne, 170 pazienti hanno continuato il trattamento con Humira 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 Humira/metotressato ha raggiunto remissione clinica (DAS28 (PCR) < 2,6) rispetto al 20,6% dei pazienti trattato con metotressato in monoterapia ed al 23,4% dei pazienti che aveva ricevuto Humira in monoterapia. La terapia associata Humira/metotressato si è rivelata superiore dal punto di vista clinico e statistico alle monoterapie con metotressato ( $p < 0,001$ ) e Humira ( $p < 0,001$ ) 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 Humira in monoterapia o alla terapia associata Humira/metotressato e che erano stati arruolati nella fase di estensione in aperto dello studio, 171 hanno completato i 10 anni di trattamento con Humira. 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 Humira 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 Humira/MTX hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo MTX, a 6 e 12 mesi (vedere Tabella 7).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale è stata mantenuta per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con Humira 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 Humira 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 7**  
**Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III**

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

<sup>a</sup>metotressato

<sup>b</sup>Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e Humira.

<sup>e</sup>Basato sull'analisi a ranghi

<sup>d</sup>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 8).

**Tabella 8**  
**Variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V**

	MTX n=257 (95% intervallo di confidenza)	Humira n=274 (95% intervallo di confidenza)	Humira/MTX n=268 (95% intervallo di confidenza)	Valore p <sup>a</sup>	Valore p <sup>b</sup>	Valore p <sup>c</sup>
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
Indice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con metotressato e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.

<sup>b</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira e la terapia associata Humira/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney

<sup>c</sup> il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la monoterapia con Humira 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  $\leq 0,5$ ) è stata significativamente maggiore con la terapia associata Humira/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 Humira (rispettivamente 50,7%,  $p < 0,002$  e 44,5%,  $p < 0,001$ ).

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 Humira in monoterapia e della terapia associata Humira/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 correlata allo stato di salute 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, che è stato un endpoint primario prespecificato dello studio AR III alla settimana 52. Tutti gli schemi terapeutici con Humira nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti maggiori in misura statisticamente significativa 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 Humira con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con Humira 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 Humira/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con Humira 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.

#### Dolore al sito di iniezione

Per gli studi crossover raggruppati RA VI e VII, è stata osservata una differenza statisticamente significativa per il dolore al sito di iniezione subito dopo la somministrazione tra Humira 40 mg/0,8 ml e Humira 40 mg/0,4 ml (valore medio di VAS di 3,7 cm contro un valore di 1,2 cm, scala 0-10 cm,  $P < 0,001$ ). Questo rappresenta una riduzione mediana del dolore al sito di iniezione pari all'84%.

#### *Psoriasi*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche ( $BSA \geq 10\%$  e Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 12$  o  $\geq 10$ ), i quali erano candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia, durante gli studi randomizzati in doppio cieco. Il 73% dei pazienti arruolati negli studi I e II sulla psoriasi erano stati precedentemente sottoposti a terapia sistemica o fototerapica.

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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 Humira pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta  $\geq$  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 Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta  $\geq$  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%).

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 Humira 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 9 e 10).

**Tabella 9**  
**Studio I sulla psoriasi (REVEAL)**  
**Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	<b>Placebo</b> <b>N=398</b> <b>n (%)</b>	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> <b>N=814</b> <b>n (%)</b>
<b>≥PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: Guarigione/Marcato</b> <b>miglioramento</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di centre-adjusted rate <sup>b</sup> p<0,001, Humira vs. Placebo		

**Tabella 10**  
**Studio II sulla psoriasi (CHAMPION)**  
**Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16**

	<b>Placebo</b> <b>N=53</b> <b>n (%)</b>	<b>MTX</b> <b>N=110</b> <b>n (%)</b>	<b>Humira 40 mg a</b> <b>settimane alterne</b> <b>N=108</b> <b>n (%)</b>
<b>≥PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA:</b> <b>Guarigione/marcato</b> <b>miglioramento</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p<0,001 Humira vs. placebo <sup>b</sup> p<0,001 Humira vs. metotressato <sup>c</sup> p<0,01 Humira vs. placebo <sup>d</sup> p<0,05 Humira vs. metotressato			

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, nel 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 Humira, p<0,001, si è verificata una “perdita di risposta adeguata” (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima o alla 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 arruolati nello 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 Humira fino alla cinquantaduesima settimana hanno continuato la somministrazione di Humira 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 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 mediano alla 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 del 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 Humira 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 Humira 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 maggiore in misura statisticamente significativa di pazienti che aveva ricevuto Humira, 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 Humira 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 Humira 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 Humira 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 11). Il trattamento con Humira ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA $\geq$ 10% (60% dei pazienti) e BSA<10% e  $\geq$ 5% (40% dei pazienti)).



**Tabella 11**  
**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	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg a settimane alterne N=109	Humira 40 mg a settimane alterne N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado ≥2(%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI totale (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p<0,001, Humira vs. placebo

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

#### *Idrosadenite Suppurativa*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 accessi 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 Humira 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 Humira nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (Humira 40 mg ogni settimana, Humira 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 Humira 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 Humira 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 Humira nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (Humira 40 mg ogni settimana, Humira 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 Humira 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione trattata con 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 Humira *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 12). I pazienti trattati con Humira presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

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

	Studio HS I		Studio HS II	
	Placebo	Humira 40 mg a settimana	Placebo	Humira 40 mg a settimana
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***
* $P < 0,05$ , *** $P < 0,001$ , Humira <i>versus</i> placebo				
<sup>c</sup> Tra tutti i pazienti randomizzati.				
<sup>d</sup> 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 Humira 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 Humira.

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 Humira 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato Humira 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 13).

**Tabella 13: Percentuale di Pazienti<sup>a</sup> che hanno ottenuto HiSCR<sup>b</sup> alle settimane 24 e 36 dopo il Riasssegnamento del Trattamento alla settimana 12 da Humira ogni settimana**

	<b>Placebo (trattamento sospeso) N = 73</b>	<b>Humira 40 mg a settimane alterne N = 70</b>	<b>Humira 40 mg ogni settimana N = 70</b>
Settimana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Settimana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<sup>c</sup> Pazienti con almeno una risposta parziale ad Humira 40 mg ogni settimana dopo 12 settimane di trattamento. <sup>d</sup> 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-responder.			

Tra i pazienti con una risposta parziale alla settimana 12 e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con Humira, la percentuale di HiSCR alla settimana 48 era del 68,3% ed alla settimana 96 era del 65,1%. Nel trattamento a lungo termine con Humira 40 mg a settimana per 96 settimane non sono emerse nuove problematiche di sicurezza.

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

#### *Malattia di Crohn*

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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)  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di aminosalicilati, 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 Humira 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 Humira alla settimana 0 ed 80 mg di Humira alla settimana 2 oppure placebo alla settimana 0 ed alla settimana 2. I non-responder 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 di Humira 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 (diminuzione dell'indice CDAI  $\geq 70$ ) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica 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 14.

**Tabella 14**  
**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	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Humira 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 Humira 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 ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica 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 15. 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 15**  
**Mantenimento della remissione e della risposta clinica**  
**(percentuale di pazienti)**

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

\*  $p < 0,001$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

\*\*  $p < 0,02$  per confronti a coppie delle percentuali Humira verso placebo

<sup>a</sup> di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

Tra i pazienti che non hanno evidenziato una risposta alla settimana 4, il 43% dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di Humira ha manifestato una risposta entro la settimana 12 rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta 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 dagli 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 (inflammatory bowel disease questionnaire) nei pazienti randomizzati a Humira 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.

#### Colite Ulcerosa

La sicurezza e l'efficacia di dosi multiple di Humira 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 Humira alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg di Humira 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 settimane alterne. La remissione clinica (definita come punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sotto punteggio  $> 1$ ) è stata valutata alla settimana 8.

Nello studio UC-II, 248 pazienti hanno assunto 160 mg di Humira alla settimana 0,80 mg alla settimana 2 e successivamente 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 Humira 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 Humira in remissione alla settimana 8, 21/41 (51%) erano in remissione alla settimana 52.

I risultati per la popolazione totale dello studio UC-II sono mostrati nella Tabella 16.

**Tabella 16**  
**Risposta, remissione e guarigione della mucosa nello Studio UC-II**  
**(Percentuale di pazienti)**

	<b>Placebo</b>	<b>Humira 40 mg a settimane alterne</b>
<b>Settimana 52</b>	<b>N=246</b>	<b>N=248</b>
Risposta clinica	18%	30%*
Remissione clinica	9%	17%*
Guarigione della mucosa	15%	25%*
Remissione libera da Steroidi per un periodo $\geq 90$ giorni <sup>a</sup>	6% (N=140)	13%* (N=150)
<b>Settimana 8 e 52</b>		
Risposta prolungata	12%	24%**
Remissione prolungata	4%	8%*
Guarigione prolungata della mucosa	11%	19%*

La remissione clinica è definita da un punteggio di Mayo  $\leq 2$  con nessun sottopunteggio  $> 1$ ;

La risposta clinica è definita come una riduzione rispetto al basale del punteggio Mayo  $\geq 3$  punti e  $\geq 30\%$ , oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale [RBS]  $\geq 1$  o un RBS di 0 o 1 in valore assoluto;

\* $p < 0,05$  per Humira vs. placebo alla comparazione appaiata delle percentuali

\*\* $p < 0,001$  per Humira vs. placebo alla comparazione appaiata delle percentuali

<sup>a</sup> Di coloro che hanno assunto corticosteroidi al basale.

Dei pazienti che hanno risposto alla settimana 8, il 47% mostrava una risposta, il 29% era in remissione, il 41% ha manifestato guarigione della mucosa e il 20% era in remissione senza uso di steroidi per un periodo  $\geq 90$  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 di estensione in aperto a lungo termine (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.

### Tassi di ospedalizzazione

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 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

### Uveite

La sicurezza e l'efficacia di Humira 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 Humira 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).

I pazienti che hanno completato gli Studi UV I e UV II erano eleggibili per essere arruolati in uno studio di estensione a lungo termine non controllato della durata originariamente programmata di 78 settimane. I pazienti sono stati autorizzati a continuare il medicinale in studio oltre la Settimana 78 fino a quando hanno avuto accesso ad Humira.

### Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con Humira rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 17). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di Humira sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 1).

**Tabella 17**  
**Tempo al fallimento del trattamento negli Studi UV I e UV II**

Analisi Trattamento	N	Fallimento N (%)	Mediana del tempo al fallimento (mesi)	HR <sup>a</sup>	IC al 95% per l'HR <sup>a</sup>	Valore P <sup>b</sup>
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello Studio UV I</b>						
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
<b>Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello Studio UV II</b>						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

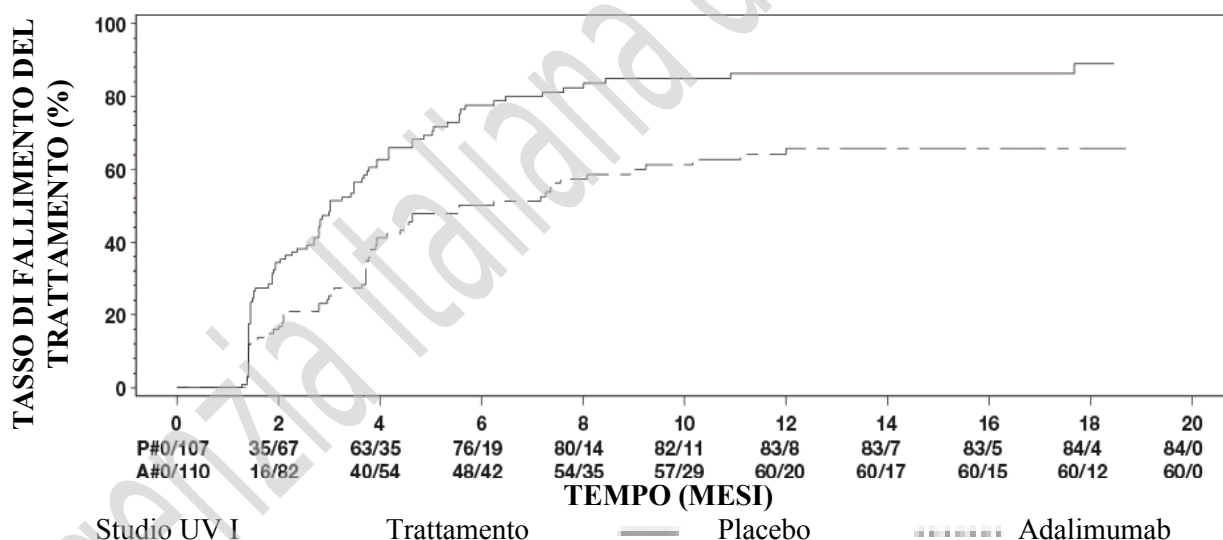
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

<sup>a</sup> HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

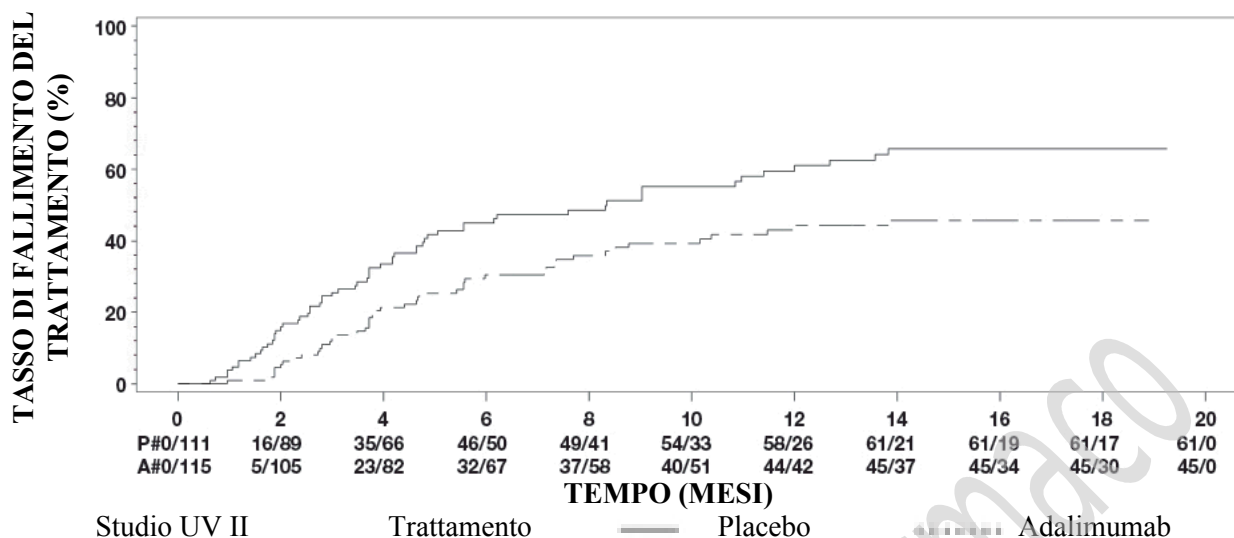
<sup>b</sup> Valore P bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

<sup>c</sup> NV = non valutabile. Meno della metà dei soggetti a rischio ha avuto un evento.

**Figura 1: 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 = HUMIRA (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 424 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 60 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. a causa di deviazioni o per complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 364 pazienti rimanenti, 269 pazienti valutabili (74%) hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 216 (80,3%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC  $\leq 0,5+$ , grado VH  $\leq 0,5+$ ) con una dose concomitante di steroidi  $\leq 7,5$  mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA era migliorata o mantenuta (deteriorazione  $< 5$  lettere) nell'88,6% degli occhi alla settimana 78. I dati oltre la settimana 78 sono stati generalmente coerenti con questi risultati, ma il numero di soggetti arruolati è diminuito dopo questo periodo. Complessivamente, tra i pazienti che hanno interrotto lo studio, il 18% ha interrotto a causa di eventi avversi, e l'8% 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. Humira 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 Humira 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

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.

I pazienti degli studi I, II e III sull'artrite reumatoide sono stati esaminati a vari intervalli di tempo per valutare gli anticorpi anti-adalimumab durante il periodo da 6 a 12 mesi. Negli studi clinici registrativi,

gli anticorpi anti-adalimumab sono stati riscontrati nel 5,5% (58/1053) dei pazienti trattati con adalimumab, rispetto allo 0,5% (2/370) dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti a cui non è stato somministrato contemporaneamente il metotressato, l'incidenza è stata del 12,4%, rispetto allo 0,6% quando adalimumab è stato usato in combinazione con metotressato.

Nei pazienti con malattia di Crohn, anticorpi anti-adalimumab sono stati identificati in 7/269 soggetti (2,6%) e in 19/487 soggetti (3,9%) in pazienti affetti da colite ulcerosa.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 77/920 (8,4%) soggetti trattati con adalimumab in monoterapia.

In pazienti adulti affetti da psoriasi a placche trattati a lungo termine in monoterapia con adalimumab che hanno partecipato ad uno studio di sospensione e di ri-trattamento, la percentuale di positività per anticorpi anti-adalimumab dopo la ripresa del trattamento (11 casi su 482 soggetti, 2,3%) si è mostrata simile a quella osservata prima della sospensione del farmaco (11 casi su 590 soggetti, 1,9%).

In pazienti con Idrosadenite Suppurativa di grado da moderato a severo, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab in 10/99 soggetti (10,1%) trattati con adalimumab.

Nei pazienti in età pediatrica con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab è stato del 3,3% nei pazienti in trattamento con adalimumab.

Nei pazienti adulti con uveite non infettiva, sono stati identificati anticorpi anti-adalimumab nel 4,8% (12/249) dei pazienti trattati con adalimumab.

Nei pazienti con colite ulcerosa pediatrica attiva di grado da moderato a severo, il tasso di sviluppo di anticorpi anti-adalimumab nei pazienti trattati con adalimumab è stato del 3%.

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche del prodotto, il confronto fra le quantità di anticorpi con quelle di altri prodotti non è appropriato.

### Popolazione pediatrica

#### *Idrosadenite suppurativa negli adolescenti*

Non sono stati condotti studi clinici con Humira 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 che il decorso di malattia, la patofisiologia e gli effetti del medicinale siano sostanzialmente simili a quelli 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 in pazienti pediatrici*

Humira 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 18.

**Tabella 18**  
**Regime di mantenimento**

<b>Peso del paziente</b>	<b>Bassa dose</b>	<b>Dose standard</b>
< 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 19. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 20.

**Tabella 19**  
**Studio della Malattia di Crohn Pediatrica**  
**PCDAI di Remissione Clinica e di Risposta**

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

<b>Tabella 20</b>			
<b>Studio della Malattia di Crohn Pediatrica</b>			
<b>Discontinuazione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola</b>			
	<b>Dose standard 40/20 mg a settimane alterne</b>	<b>Dose Bassa 20/10 mg a settimane alterne</b>	<b>Valore P <sup>1</sup></b>
<b>Corticosteroidi discontinuati</b>	<b>N= 33</b>	<b>N=38</b>	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
<b>Discontinuazione di Immunomodulatori<sup>2</sup></b>	<b>N=60</b>	<b>N=57</b>	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remissione della Fistola<sup>3</sup></b>	<b>N=15</b>	<b>N=21</b>	
Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
Settimana 52,	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa.

<sup>2</sup> la terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica

<sup>3</sup> 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 PDAI.

#### *Colite ulcerosa pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 93 pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e 17 anni affetti da colite ulcerosa da moderata a severa (Mayo Score da 6 a 12 con sottopunteggio endoscopico da 2 a 3 punti, confermato mediante endoscopia refertata da un operatore indipendente) che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza alla terapia convenzionale. Circa il 16% dei pazienti nello studio aveva fallito un precedente trattamento con anti-TNF. Ai pazienti che avevano ricevuto corticosteroidi all'arruolamento è stato consentito di ridurre la terapia con corticosteroidi dopo la Settimana 4.

Nel periodo di induzione dello studio, 77 pazienti sono stati randomizzati 3:2 per ricevere un trattamento in doppio cieco con Humira a una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2, oppure una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6. A seguito di un emendamento al disegno dello studio, i restanti 16 pazienti arruolati hanno ricevuto nel periodo di induzione un trattamento in aperto con Humira alla dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2.

Alla Settimana 8, 62 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal Partial Mayo Score (PMS; definito come una diminuzione del PMS  $\geq 2$  punti e  $\geq 30\%$  dal basale) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento di mantenimento in doppio cieco con Humira ad una dose

di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana o ad una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne. Prima di un emendamento al disegno dello studio, altri 12 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal PMS, sono stati randomizzati a ricevere placebo ma non sono stati inclusi nell'analisi di conferma dell'efficacia.

La riacutizzazione della malattia è stata definita come un aumento del PMS di almeno 3 punti (per i pazienti con PMS da 0 a 2 alla Settimana 8), di almeno 2 punti (per i pazienti con PMS da 3 a 4 alla Settimana 8) o almeno di 1 punto (per i pazienti con PMS da 5 a 6 alla Settimana 8).

I pazienti che hanno presentato i criteri di riacutizzazione di malattia alla Settimana 12 o successivamente sono stati randomizzati a ricevere una dose di reinduzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) o una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) e hanno continuato a ricevere successivamente il rispettivo regime di mantenimento.

#### Risultati di efficacia

Gli endpoint co-primari dello studio sono stati la remissione clinica come indicato dal PMS (definita come  $PMS \leq 2$  e nessun sottopunteggio individuale  $> 1$ ) alla Settimana 8 e remissione clinica come indicato dal FMS (Full Mayo Score) (definito come Mayo Score  $\leq 2$  e nessun sottopunteggio individuale  $> 1$ ) alla Settimana 52, nei pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8.

I tassi di remissione clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8 per i pazienti in ciascuno dei gruppi di induzione in doppio cieco di Humira sono mostrati nella Tabella 21.

**Tabella 21: Remissione Clinica in base al PMS a 8 Settimane**

	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30</b>	<b>Humira<sup>b, c</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1 N=47</b>
Remissione clinica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
<sup>a</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>b</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 <sup>c</sup> Senza includere la dose di Induzione in aperto di Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6 Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 8 sono stati considerati come non aver raggiunto l'endpoint		

Alla Settimana 52, nei pazienti che avevano ricevuto Humira alle dosi di mantenimento massima in doppio cieco di 40 mg a settimane alterne (0,6 mg/kg) e massima di 40 mg a settimana (0,6 mg/kg), sono state valutate la remissione clinica come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8, la risposta clinica come indicato dal FMS (definita come una diminuzione del Mayo Score  $\geq 3$  punti e  $\geq 30\%$  dal basale) nei responder alla Settimana 8, la guarigione della mucosa (definita come Mayo subscore per endoscopia  $\leq 1$ ) nei responder alla Settimana 8, la remissione clinica come indicato dal FMS nei soggetti in remissione alla Settimana 8 e la proporzione di soggetti in remissione senza corticosteroidi come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8 (Tabella 22).

**Tabella 22: Risultati di Efficacia a 52 Settimane**

	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 40 mg a settimane alterne N=31</b>	<b>Humira<sup>b</sup> Massimo 40 mg a settimana N=31</b>
Remissione clinica nei responder PMS alla Settimana 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Risposta clinica nei responder PMS alla Settimana 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Guarigione della mucosa nei responder PMS alla Settimana 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remissione clinica nei soggetti in remissione PMS alla Settimana 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remissione senza corticosteroidi nei responder PMS alla Settimana 8 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
<sup>a</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne <sup>b</sup> Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana <sup>c</sup> In pazienti che ricevono corticosteroidi concomitanti al basale Nota: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 52 o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della Settimana 52		

Ulteriori endpoint di efficacia esplorativi includevano la risposta clinica secondo il PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definita come una diminuzione del PUCAI  $\geq 20$  punti dal basale) e la remissione clinica come indicato dal PUCAI (definita come PUCAI  $< 10$ ) alla Settimana 8 e alla Settimana 52 (Tabella 23).

**Tabella 23: Risultati degli Endpoint Esplorativi in base al PUCAI**

	<b>Settimana 8</b>	
	<b>Humira<sup>a</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30</b>	<b>Humira<sup>b,c</sup> Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1 N=47</b>
Remissione clinica in base al PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Risposta clinica in base al PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	<b>Settimana 52</b>	
	<b>Humira<sup>d</sup> Massimo 40 mg a settimane alterne N=31</b>	<b>Humira<sup>e</sup> Massimo 40 mg a settimana N=31</b>
Remissione clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Risposta clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
<sup>a</sup> Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2		

<sup>b</sup>Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2  
<sup>c</sup>Senza includere la dose di Induzione in aperto di Humira 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2  
<sup>d</sup>Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne  
<sup>e</sup>Humira 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana  
Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6  
Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 8 sono stati considerati come non aver raggiunto gli endpoint  
Nota 3: i pazienti con valori mancanti alla Settimana 52 o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della Settimana 52

Dei pazienti trattati con Humira che hanno ricevuto un trattamento di reinduzione durante il periodo di mantenimento, 2/6 (33%) hanno raggiunto una risposta clinica in base al FMS alla Settimana 52.

### Qualità della vita

Miglioramenti clinicamente significativi rispetto al basale sono stati osservati nei punteggi IMPACT III e WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) dei caregiver per i gruppi trattati con Humira.

Aumenti clinicamente significativi (miglioramento) rispetto al basale della velocità di crescita in altezza sono stati osservati per i gruppi trattati con adalimumab e aumenti clinicamente significativi (miglioramento) rispetto al basale dell'indice di massa corporea sono stati osservati nei soggetti trattati con la dose di mantenimento di massimo 40 mg (0,6 mg/kg) ogni settimana.

### Uveite pediatrica

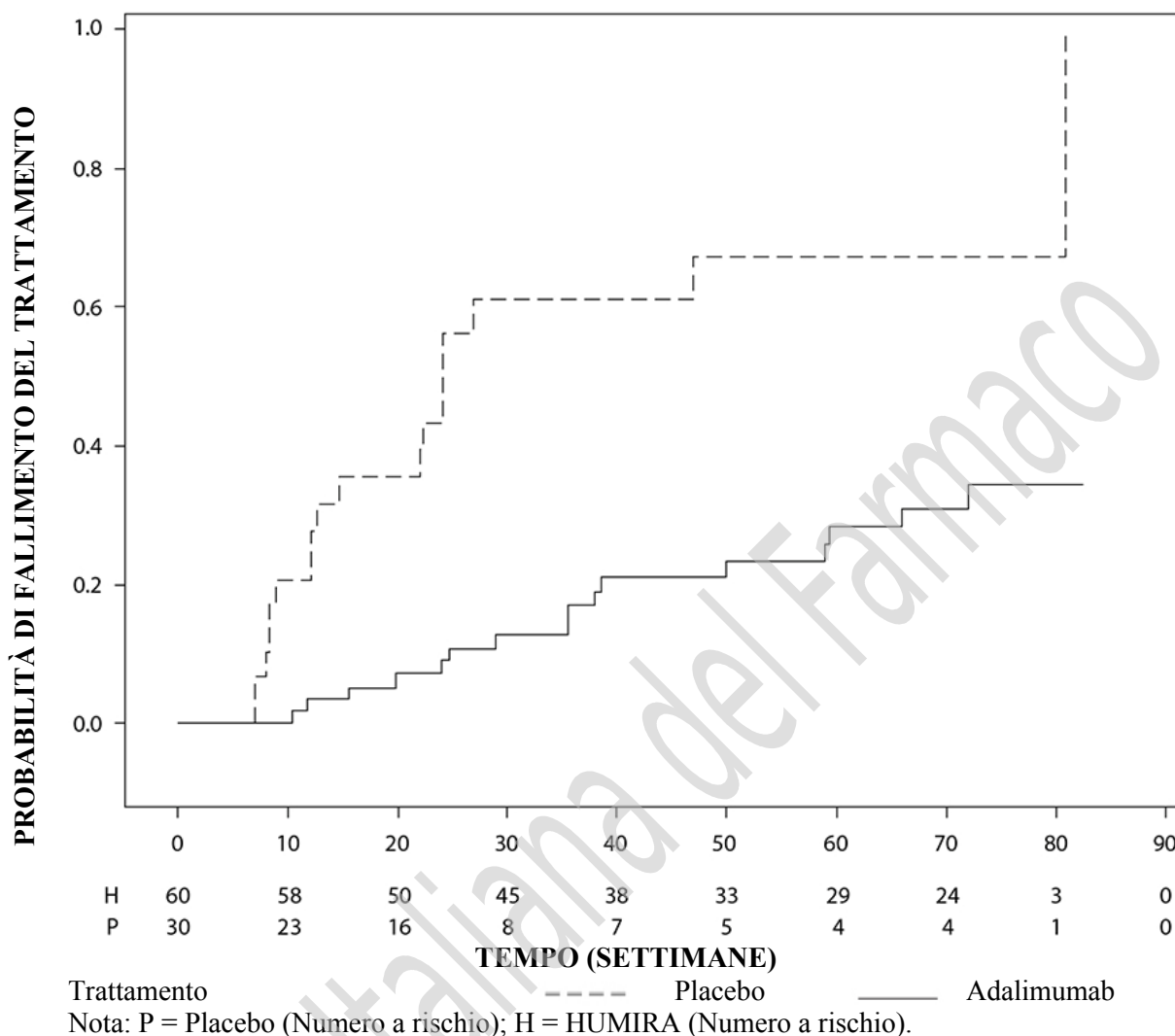
La sicurezza e l'efficacia di Humira sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai <18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento con metotressato. I pazienti hanno ricevuto placebo oppure 20 mg di adalimumab (se <30 kg) o 40 mg di adalimumab (se ≥30 kg) a settimane alterne in combinazione con la loro dose basale di metotressato.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". I criteri che definivano il fallimento del trattamento erano il peggioramento o l'assenza prolungata di un miglioramento dell'infiammazione oculare, il miglioramento parziale con sviluppo di comorbidità oculari prolungate o peggioramento delle comorbidità oculari esistenti, l'uso non consentito di medicinali concomitanti e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo prolungato.

### Risposta clinica

Adalimumab ha ritardato in misura significativa il tempo al fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 2,  $P < 0,0001$  dal test dei ranghi logaritmici). La mediana del tempo al fallimento del trattamento è stata di 24,1 settimane per i soggetti trattati con placebo, mentre la mediana del tempo al fallimento del trattamento è risultata non valutabile per i soggetti trattati con adalimumab in quanto meno di metà di questi soggetti è andata incontro a fallimento del trattamento. Adalimumab ha ridotto in maniera significativa il rischio di fallimento del trattamento nella misura del 75% rispetto al placebo, come evidenziato dal rapporto di rischio (HR = 0,25 [IC al 95%: 0,12; 0,49]).

**Figura 2: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica**



## 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 state 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 all'equilibrio 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 all'equilibrio a seguito di dosaggi sottocutanei da 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane o settimanalmente sono aumentati approssimativamente in maniera pressoché dose-dipendente.



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

Nei pazienti adulti con Idrosadenite Suppurativa, una dose pari a 160 mg di Humira 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 minime 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 Humira alla settimana 0 seguita da 40 mg di Humira 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 Humira alla settimana 0 seguita da 80 mg di Humira 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 minimi all'equilibrio di circa 7 µg/ml nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di Humira 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 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 Humira alla settimana 0 seguita da 80mg di Humira alla settimana 2 ha ottenuto una concentrazione sierica minima di adalimumab di circa 12µg/ml durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi minimi all'equilibrio di circa 8 µg/ml nei pazienti con colite ulcerosa che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di Humira ogni due settimane.

A seguito della somministrazione sottocutanea di una dose di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni due settimane basata sul peso corporeo, in pazienti pediatrici con colite ulcerosa, la concentrazione media minima di adalimumab sierico all'equilibrio è stata di 5,01±3,28 µg/ml alla Settimana 52. Per i pazienti che hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana, la concentrazione media minima (±DS) di adalimumab sierico all'equilibrio è stata di 15,7±5,60µg/ml alla Settimana 52.

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.

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite 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). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Le esposizioni previste indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

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  $\geq 40$  kg con MC e CU).

#### 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  $\mu\text{g/ml}$  (95% IC: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

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  $\mu\text{g/ml}$  (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.

#### Insufficienza epatica o renale

Humira non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica o renale.

### **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 cinomologhe 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 con adalimumab 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.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo  
Polisorbato 80  
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

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una singola siringa pre-riempita o una penna pre-riempita di Humira 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

#### Humira 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Humira 80 mg soluzione iniettabile è contenuta in una siringa pre-riempita monouso (vetro tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:

- 1 siringa pre-riempita (0,8 ml di soluzione sterile) e 1 tampone imbevuto di alcool in un blister.

#### Humira 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Humira 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita monouso pronta per l'utilizzo da parte dei pazienti, contenente una siringa pre-riempita. La siringa all'interno della penna è di vetro tipo I con uno stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:

- 1 penna pre-riempita (0,8 ml di soluzione sterile), con 2 tamponi imbevuti di alcool in un blister.
- 3 penne pre-riempite (0,8 ml di soluzione sterile), con 4 tamponi imbevuti di alcool in un blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

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

Humira 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita  
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita  
EU/1/03/256/021  
EU/1/03/256/027

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 08 settembre 2003  
Data del rinnovo più recente: 08 settembre 2008

**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>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI 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**

**A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

AbbVie Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester  
MA 01605  
USA

e

AbbVie Biotechnology Ltd.  
Road No. 2, Km. 59,2  
Barceloneta  
Porto Rico 00617

e

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd  
35 Tuas South Ave 6  
Singapore 637377

e

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd  
23 Tuas South Avenue 6  
Singapore 637022

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AbbVie Biotechnology GmbH  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**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).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Le Schede Promemoria per il Paziente (adulti e pediatrica) contengono i seguenti elementi chiave

- infezioni, compresa la tubercolosi
- cancro
- problemi del sistema nervoso
- vaccinazioni