ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monodose contiene 20 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione (50 mg/mL).

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monodose contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione (50 mg/mL).

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita monodose contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione (50 mg/mL).

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)
Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

Soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

AMGEVITA, in associazione 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.

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

AMGEVITA, in associazione con metotressato, riduce la progressione del danno articolare, valutata radiograficamente e migliora la funzionalità fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

AMGEVITA in associazione 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 DMARD. AMGEVITA può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato (per l'efficacia in monoterapia vedere paragrafo 5.1). Adalimumab non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

Artrite correlata a entesite

AMGEVITA è indicato per il trattamento delle forme attive di artrite correlata 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)

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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 o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei.

Artrite psoriasica

AMGEVITA è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con DMARD è stata inadeguata. AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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 ed alle fototerapie.

Idrosadenite suppurativa (HS)

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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 essi.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

AMGEVITA 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 ad una terapia a base di un corticosteroide e/o di un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Colite ulcerosa

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

La dose di AMGEVITA raccomandata 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 AMGEVITA.

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidei o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con AMGEVITA. Per quanto riguarda l'associazione con altri farmaci anti-reumatici modificanti la malattia diversi dal metotressato vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

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

I dati disponibili di adalimumab 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.

Interruzione della dose

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

I dati disponibili suggeriscono che la re-introduzione di adalimumab, dopo sospensione di 70 giorni o più, ha determinato 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA a settimane alterne possono beneficiare di un incremento della dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. Devono essere attentamente riconsiderati i benefici ed i rischi della terapia settimanale continuativa con 40 mg o 80 mg a settimane alterne in pazienti con una risposta inadeguata dopo l'aumento della dose (vedere paragrafo 5.1). Se si ottiene una risposta adeguata con 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne, la dose può essere successivamente ridotta a 40 mg a settimane alterne.

Idrosadenite suppurativa

La dose raccomandata di AMGEVITA 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 al 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 AMGEVITA. Durante il trattamento con AMGEVITA si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle lesioni correlate all'idrosadenite suppurativa (HS).

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

Laddove fosse necessario interrompere il trattamento, è possibile riprendere la terapia con AMGEVITA 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).

Malattia di Crohn

La dose di AMGEVITA raccomandata 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 2ª settimana. 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 2ª settimana (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 AMGEVITA e qualora dovesse ricorrere la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con AMGEVITA può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione qualora sia trascorso un periodo di 8 settimane dalla somministrazione della dose precedente.

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

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

I pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia entro la quarta settimana potrebbero trarre giovamento dall'istituzione di una terapia di mantenimento continuata fino alla 12ª settimana. Nei pazienti in cui la risposta alla terapia risulti inadeguata entro questo periodo di tempo, deve essere attentamente valutata la necessità di istituire una terapia continuata.

Colite ulcerosa

Il regime posologico di induzione raccomandato per AMGEVITA per pazienti adulti affetti da colite ulcerosa di grado da moderato a severo è di 160 mg alla settimana 0 (somministrati in 4 iniezioni da 40 mg in un giorno o come due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) e 80 mg alla 2ª settimana (somministrati 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 iniezione 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 AMGEVITA a settimane alterne possono beneficiare di un aumento della dose a 40 mg di AMGEVITA 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 AMGEVITA non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo periodo di tempo.

Uveite

La dose raccomandata di AMGEVITA 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 adalimumab in monoterapia. Il trattamento con AMGEVITA può essere iniziato in associazione 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 AMGEVITA.

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

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

Compromissione epatica e/o renale

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

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni d'età

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

Tabella 1. Dose di AMGEVITA per pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Peso del paziente	**Regime posologico**
10 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

I dati clinici disponibili suggeriscono che la risposta clinica si raggiunge solitamente entro le 12 settimane di trattamento. 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.

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

Artrite correlata a entesite

La dose raccomandata di AMGEVITA nei pazienti con artrite correlata a entesite dai 6 anni di età è basata sul peso corporeo (tabella 2). AMGEVITA è somministrato a settimane alterne attraverso iniezione sottocutanea.

Tabella 2. Dose di AMGEVITA per pazienti con artrite correlata a entesite

Peso del paziente	**Regime posologico**
15 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

Adalimumab non è stato studiato nei pazienti di età inferiore ai 6 anni con artrite correlata aentesite.

Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante

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

Psoriasi a placche pediatrica

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

Tabella 3. Dose di AMGEVITA per pazienti pediatrici con psoriasi a placche

Peso del paziente	**Regime posologico**
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 ritrattamento con AMGEVITA, devono essere seguite le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

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

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

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

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

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

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

Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con AMGEVITA. Durante il trattamento con AMGEVITA si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica 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 AMGEVITA.

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 AMGEVITA nei bambini di età inferiore ai 12 anni in questa indicazione.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

Tabella 4. Dose di AMGEVITA per pazienti pediatrici con Malattia di Crohn

Peso del paziente	**Dose di induzione**	**Dose di mantenimento a partire dalla 4ª settimana**
< 40 kg	• 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla 2ª settimana 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: • 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla 2ª settimana	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla 2ª settimana Nel caso sia necessaria una risposta più rapida alla terapia con la consapevolezza che il rischio di eventi avversi possa aumentare con l'utilizzo della dose di induzione più alta, può essere somministrata la seguente dose: • 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla 2ª settimana	40 mg a settimane alterne

Pazienti che manifestano una risposta insufficiente possono beneficiare di un incremento della dose:
- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 40 kg: 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne

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

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

Colite ulcerosa pediatrica

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

Tabella 5. Dose di AMGEVITA per pazienti pediatrici con colite ulcerosa

Peso del paziente	**Dose di induzione**	**Dose di mantenimento a partire dalla 4ª settimana***
<40 kg	• 80 mg alla settimana 0 (somministrati in due iniezioni da 40 mg nello stesso giorno) e • 40 mg alla 2ª settimana (somministrati con una sola iniezione da 40 mg)	40 mg a settimane alterne
≥40 kg	• 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 • 80 mg alla 2ª settimana (somministrati con due iniezioni da 40 mg in un giorno)	80 mg a settimane alterne

***** I pazienti pediatrici che compiono 18 anni di età durante il trattamento con AMGEVITA 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 AMGEVITA nei bambini di età inferiore a 6 anni per questa indicazione.

Uveite pediatrica

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

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

Tabella 6. Dose di AMGEVITA per pazienti pediatrici con uveite

Peso del paziente	**Regime posologico**
< 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 AMGEVITA, 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 AMGEVITA nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è un uso rilevante di AMGEVITA 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).

Modo di somministrazione

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

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

La terapia con AMGEVITA non deve essere 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 AMGEVITA devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere Altre infezioni opportunistiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA in pazienti con storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

Infezioni gravi

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

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

Tubercolosi

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

Prima di iniziare la terapia con AMGEVITA, 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 prescrittori 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 AMGEVITA 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, deve essere consultato un medico specializzato nel trattamento della tubercolosi.

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con AMGEVITA 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 AMGEVITA in pazienti con diversi o significativi fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi e in quei pazienti che all'anamnesi presentano una storia personale di tubercolosi latente o attiva nei quali non sia possibile confermare se il ciclo di trattamento cui sono stati sottoposti sia risultato adeguato.

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

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

Altre infezioni opportunistiche

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

In pazienti che sviluppano segni e sintomi quali febbre, malessere, perdita di peso, sudorazione, tosse, dispnea e/o infiltrato polmonare o altre malattie sistemiche gravi con o senza shock concomitante, si deve sospettare un'infezione fungina invasiva e deve essere prontamente interrotta la somministrazione di AMGEVITA. 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.

<u>Riattivazione dell'Epatite B</u>

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B (cioè antigene di superficie positivo). Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con AMGEVITA, 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA deve essere interrotta e deve essere istituita un'efficace terapia anti-virale accompagnata da un adeguato trattamento di supporto.

Eventi neurologici

I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barrè. I prescrittori devono usare cautela nell'uso di AMGEVITA in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di AMGEVITA 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 AMGEVITA e ad 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 ad adalimumab sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate ad adalimumab durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di adalimumab. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di AMGEVITA deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

In uno studio su 64 pazienti con artrite reumatoide, sottoposti a trattamento con adalimumab, non è stata evidenziata alcuna inibizione dell'ipersensibilità ritardata, 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 di adalimumab 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 post-marketing, 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 adalimumab, negli studi post-marketing. 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 post-marketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono manifestati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dall'associazione di

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

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

Prima e durante il trattamento con AMGEVITA, 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 cute non melanotico. Nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso adalimumab, sono stati anche riportati melanoma e carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.8).

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

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

<u>Reazioni a carico del sistema emopoietico</u>

In seguito all'uso di farmaci anti-TNF, sono stati segnalati rari casi di pancitopenia, tra cui la comparsa di anemia aplastica. Nei pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, sono stati segnalati eventi avversi a carico del sistema emopoietico, tra cui citopenie significative dal punto di vista medico (per esempio, trombocitopenia, leucopenia). Durante il trattamento con AMGEVITA 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 AMGEVITA.

<u>Vaccinazioni</u>

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

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

Pazienti trattati con AMGEVITA possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi. La somministrazione di vaccini vivi (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad AMGEVITA nell'utero non è raccomandata per 5 mesi dall'ultima somministrazione di AMGEVITA 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 adalimumab sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. AMGEVITA deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). AMGEVITA è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con AMGEVITA deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Processi autoimmuni

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

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia di associazione 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 l'associazione di anakinra ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito all'associazione di anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, l'associazione di AMGEVITA con anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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

Interventi chirurgici

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

Ostruzione dell'intestino tenue

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 0,8 mL di dose, cioè, é essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

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

L’associazione di AMGEVITA e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 “Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF”).

L’associazione di AMGEVITA 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 adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l’uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l’ultimo trattamento con AMGEVITA.

Gravidanza

Un numero elevato (circa 2 100) di gravidanze esposte ad adalimumab, raccolte in modo prospettico, che hanno portato a nati vivi con esiti noti e che includevano più di 1 500 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; IC al 95% 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, IC al 95% 0,31-4,16). L’OR aggiustato (che considera le differenze rispetto al baseline) era 1,10 (IC al 95% 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 TNFα, 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, AMGEVITA 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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Tabella dell'elenco delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post-marketing riportati nella tabella 7 ed è classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza (molto comune ≥ 1/10; comune ≥ 1/100 a < 1/10; non comune ≥ 1/1.000 a < 1/100, raro ≥ 1/10.000 a < 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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni*	Molto comune	infezioni delle vie respiratorie (incluse infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, infezione polmonare, sinusite, faringite, nasofaringite e polmonite virale da herpes)
	Comune	infezioni sistemiche (incluse sepsi, candidiasi e influenza), infezioni intestinali (inclusa gastroenterite virale), infezioni della cute e del tessuto molle (incluse paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni auriculari, infezioni orali (incluse herpes simplex, herpes orale ed infezioni dentarie), infezioni del tratto riproduttivo (inclusa infezione micotica vulvovaginale), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefriti), infezioni micotiche, infezioni articolari
	Non comune	infezioni neurologiche (inclusa meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (incluse coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezione da complesso Mycobacterium avium), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite[1)]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)*	Comune	cancro della cute escluso il melanoma (inclusi carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), tumore benigno
	Non comune	linfoma**, tumori solidi (inclusi cancro della mammella, tumore del polmone e tumore della tiroide), melanoma**
	Raro	leucemia[1)]
	Non nota	linfoma epato-splenico a cellule T[1)],carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della cute)[1)], sarcoma di Kaposi
Patologie del Sistema emolinfopoietico*	Molto comune	leucopenia (incluse neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	pancitopenia
Disturbi del Sistema immunitario*	Comune	ipersensibilità, allergie (inclusa allergia stagionale)
	Non comune	sarcoidosi[1)], vasculite
	Raro	anafilassi[1)]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	lipidi aumentati
	Comune	ipokaliemia, acido urico aumentato, sodio ematico anormale, ipocalcemia iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	alterazione dell'umore (inclusa depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	cefalea
	Comune	parestesia (inclusa ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	accidente cerebrovascolare[1)], tremore, neuropatia
	Raro	sclerosi multipla, malattie demielinizzanti (ad es. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré)[1)]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie dell'occhio	Comune	compromissione della visione, congiuntivite, blefarite, tumefazione degli occhi
	Non comune	diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigini
	Non comune	perdita dell'udito, tinnito
Patologie cardiache*	Comune	tachicardia
	Non comune	infarto miocardico[1)], aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	ipertensione, rossore, ematoma
	Non Comune	aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	asma, dispnea, tosse
	Non comune	embolia polmonare[1)], malattia polmonare interstiziale, malattia polmonare ostruttiva cronica, polmonite, versamento della pleura[1)]
	Raro	fibrosi polmonare[1)]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome sicca
	Non comune	pancreatite, disfagia edema della faccia
	Raro	perforazione intestinale[1)]
Patologie epatobiliari*	Molto comune	enzimi epatici elevati
	Non comune	colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, bilirubina aumentata,
	Raro	epatite riattivazione di epatite B[1)], epatite autoimmune[1)]
	Non noto	insufficienza epatica[1)]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	eruzione cutanea (inclusa eruzione esfoliativa)
	Comune	peggioramento o esordio di psoriasi (inclusa psoriasi pustolare palmoplantare)[1)], orticaria, lividura (inclusa porpora), dermatite (incluso 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 lichenoide[1)]
	Non nota	peggioramento dei sintomi di dermatomiosite[1)]
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore muscoloscheletrico
	Comune	spasmi muscolari (inclusa creatinfosfochinasi ematica aumentata)
	Non comune	abdomiolisi lupus eritematoso sistemico
	Raro	indrome simil-lupoide[1)]
Patologie renali e urinarie	Comune	compromissione renale, ematuria
	Non comune	nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disfunzione erettile
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	reazione nella sede di iniezione (incluso eritema nella sede di iniezione)
	Comune	dolore toracico, edema, piressia[1)]
	Non comune	infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	disturbi del sanguinamento e della coagulazione (incluso il tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato), test per autoanticorpi positivo (inclusi anticorpi anti-DNA a doppia catena), latticodeidrogenasi ematica aumentata
	Non nota	peso aumentato[2)]
Traumatismo, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	guarigione compromessa

* 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

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

Uveite

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni nella sede di iniezione

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

Infezioni

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

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

Nel corso degli studi controllati ed in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e infezioni opportunistiche invasive (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 adalimumab ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite correlata a 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 un'esposizione di 498,1 anni/paziente durante uno studio eseguito somministrando adalimumab ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 77 pazienti con un'esposizione di 80,0 anni/paziente. Durante uno studio su adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab della durata di almeno 12 settimane in pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, sono stati osservati con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni/paziente fra 5.291 pazienti trattati con adalimumab verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni/paziente su 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei carcinomi cutanei non melanotici è stato di 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo. Di questi carcinomi cutanei, carcinomi a cellule squamose si sono verificati con tassi (95% di intervallo di confidenza) di 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo. Il tasso (95% di intervallo di confidenza) di linfomi è stato di 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 anni/paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinati parti di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con adalimumab di 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 di neoplasie riportato spontaneamente è di circa 2,7 per 1.000 anni trattamento/paziente. I tassi riportati spontaneamente rispettivamente per carcinomi cutanei non melanotici e linfomi sono di circa 0,2 e 0,3 per 1.000 anni trattamento/paziente (vedere paragrafo 4.4).

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

Autoanticorpi

Nel corso di studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, in varie occasioni, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con adalimumab e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo all'arruolamento, ha presentato valori positivi alla 24ª settimana. Due pazienti su 3.441 trattati con adalimumab nel corso di tutti gli studi condotti sull'artrite reumatoide e sull'artrite psoriasica hanno manifestato segni clinici che indicavano l'inizio di una sindrome simile al lupus. I pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite da lupus o sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Eventi epatobiliari

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica con una durata del periodo di controllo che va da 4 a 104 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 3,7% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che avevano da 4 a 17 anni di età e in pazienti con artrite correlata a 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 adalimumab 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 superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità ULN nello studio

clinico di fase 3 con adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e < 4 anni.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa con un periodo di controllo che va da 4 a 52 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nello 0,9% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di adalimumab, in pazienti con malattia di 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 superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità ULN nel 2,6% (5/192) dei pazienti di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori basali.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con Psoriasi a placche con una durata del periodo di controllo che va da 12 a 24 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nell'1,8% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

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

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla 2ª settimana, seguiti da 40 mg ogni settimana a partire dalla 4ª settimana) 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 ULN si sono verificati nello 0,3% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

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

Nello studio controllato di fase 3 su adalimumab in pazienti affetti da 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) a settimane alterne (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 1ª settimana , e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana (N=63), o di una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0, placebo alla 1ª settimana , e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana (N=30), sono stati riscontrati aumenti delle ALT ≥ 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 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 l'associazione di adalimumab e azatioprina/6- mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a adalimumab da solo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α).
Codice ATC: L04AB04

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

Meccanismo d'azione

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

Adalimumab modula anche le risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF, inclusi i cambiamenti dei livelli delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti (ELAM- 1, VCAM-1 e ICAM-1 con un IC50 di 0,1-0,2 nM).

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

Adalimumab è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di adalimumab sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio

cieco e ben controllati. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamento per un periodo fino a 120 mesi.

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

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

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

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

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

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

Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con adalimumab che hanno raggiunto risposte ACR 20, 50 e 70 erano sovrapponibili negli studi AR I, II e III. I risultati relativi al trattamento con 40 mg ogni due settimane sono riassunti nella tabella 8.

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

Risposta	Studio AR I[a]**		Studio AR II[a]**		Studio AR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesi	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mesi	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%

[a] Studio AR I a 24 settimane, studio AR II a 26 settimane, e studio AR III a 24 e 52 settimane

[b] 40 mg di adalimumab somministrato ogni due settimane

[c] MTX = metotressato

**p < 0,01, adalimumab versus placebo

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

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

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

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

Nello studio AR V, nei pazienti affetti da artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia associata adalimumab e metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con adalimumab alla 52[a] settimana 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	Adalimumab n = 274	Adalimumab/ MTX N = 268	Valore *p*[a]	Valore *p*[b]	Valore *p*[c]
ACR 20						
52ª Settimana	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
104ª Settimana	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
52ª Settimana	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
104ª Settimana	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
52ª Settimana	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
104ª Settimana	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

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

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

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

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

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

Risposta radiologica

Nello studio AR III, in cui i pazienti trattati con adalimumab avevano una durata media di malattia di circa 11 anni, il danno strutturale è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (Total Sharp Score TSS) e dei relativi componenti, gli indici di erosione e di riduzione della rima articolare (Joint Space Narrowing, JSN). I pazienti trattati con adalimumab/metotressato hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo metotressato, 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 si mantiene per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Tra questi, 48 pazienti non hanno mostrato progressione del danno strutturale definita attraverso una modifica del mTSS di 0,5 o meno rispetto al valore basale. A 10 anni, 79 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente.

Di questi, 40 pazienti non hanno dimostrato una progressione del danno strutturale definito da un cambiamento del mTSS di 0,5 o minore dal valore basale.

Tabella 10. Nello studio AR III, variazione radiografica media dopo 12 mesi

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

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

Nello studio AR V, il danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente ed è espresso in termini di variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (vedere tabella 11).

Tabella 11. Nello studio AR V, variazioni radiografiche medie alla 52[a] settimana

	MTX N = 257 (95% intervallo di confidenza)	Adalimumab N = 274 (95% intervallo di confidenza)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95% intervallo di confidenza)	Valore *p*[a]	Valore *p*[b]	Valore *p*[c]
Indice Totale di Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Indice di erosione	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
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

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

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

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

Qualità della vita e funzionalità fisica

La qualità di vita e la funzionalità fisica sono state valutate con l'indice di disabilità ottenuto attraverso il questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire - HAQ), in quattro studi originali, adeguati e ben controllati, ed è stato uno degli obiettivi primari dello studio AR III alla 52ª settimana. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla 52ª settimana. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di adalimumab con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con adalimumab 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 156ª settimana (36 mesi) ed il miglioramento è stato mantenuto nel tempo.

Nello studio AR V, l'indice di disabilità valutato in base all'HAQ e la componente fisica dell'SF-36 hanno dimostrato un miglioramento superiore ($p < 0,001$) quando è stata effettuata terapia associata adalimumab/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con adalimumab alla 52ª settimana 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 adalimumab assunti a settimane alterne da 393 pazienti nel corso di due studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo della durata di 24 settimane in soggetti affetti da spondilite anchilosante attiva (in cui il punteggio basale medio dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è risultato pari a 6,3 in tutti i gruppi analizzati) che hanno sviluppato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale. Settantanove pazienti (20,1%) sono stati trattati con terapia concomitante con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, e 37 pazienti (9,4%) con glucocorticoidi. Il periodo condotto in cieco è stato seguito da un periodo in aperto durante il quale i pazienti hanno ricevuto 40 mg di adalimumab a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo di tempo aggiuntivo fino a 28 settimane. Ai soggetti (n = 215, 54,7%) in cui non è stato possibile ottenere l'ASAS 20 alla 12ª settimana, o alla 16ª o alla 20ª, 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-responders nelle analisi statistiche condotte in doppio cieco.

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

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

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

***, ** Statisticamente significativa a p < 0,001, < 0,01 per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo alla 2ª, 12ª e 24ª settimana

[a] Valutazioni della spondilite anchilosante

[b] Indice di Bath di Attività nella Spondilite Anchilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

I pazienti trattati con adalimumab hanno manifestato un miglioramento significativamente più elevato alla 12ª settimana che è stato mantenuto per tutta la durata della terapia fino alla 24ª settimana sia nell'SF-36 che nel Questionario sulla Qualità della Vita della Spondilite Anchilosante (ASAQoL).

Tendenze simili (non tutte statisticamente significative) sono state osservate in uno studio AS II più piccolo randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 82 pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva.

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

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

Studio nr-axSpA I

Nello studio nr-axSpA I, adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne è stato valutato in 185 pazienti con nr-axSpA attiva in uno studio randomizzato di 12 settimane in doppio cieco controllato con placebo (il valore medio basale dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è stato di 6,4 per i pazienti trattati con adalimumab e di 6,5 per quelli trattati con placebo) che hanno avuto una risposta inadeguata 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 adalimumab 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo fino a 144 settimane. Nei pazienti trattati con adalimumab i risultati della 12ª settimana 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

Doppio cieco risposta alla settimana 12	**Placebo N = 94**	**Adalimumab N = 91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissione Parziale	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS malattia inattiva	4%	24%***
Hs-PCR[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] RMN Articolazioni sacro-iliache[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN Colonna vertebrale[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Valutazione della Società Internazionale di Spondiloartrite (Assessment of Spondyloarthritis International Society)
[b] Indice di Bath di Attività nella Spondilite Anchilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
[c] Punteggio dell'Attività nella Spondilite Anchilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] deviazione media dal valore basale
[e] n = 91 con placebo e n = 87 con adalimumab
[f] alta sensibilità della proteina C-reattiva (high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L))
[g] n = 73 con placebo e n = 70 con adalimumab
[h] Consorzio di Ricerca sulla Spondiloartrite del Canada *(*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
[i] n = 84 con placebo e adalimumab
[j] n = 82 con placebo e n = 85 con adalimumab
***,**,* Statisticamente significativa a p < 0,001, < 0,01, e < 0,05, per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo

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

Inibizione dell'infiammazione

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

Qualità della vita e funzionalità fisica

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

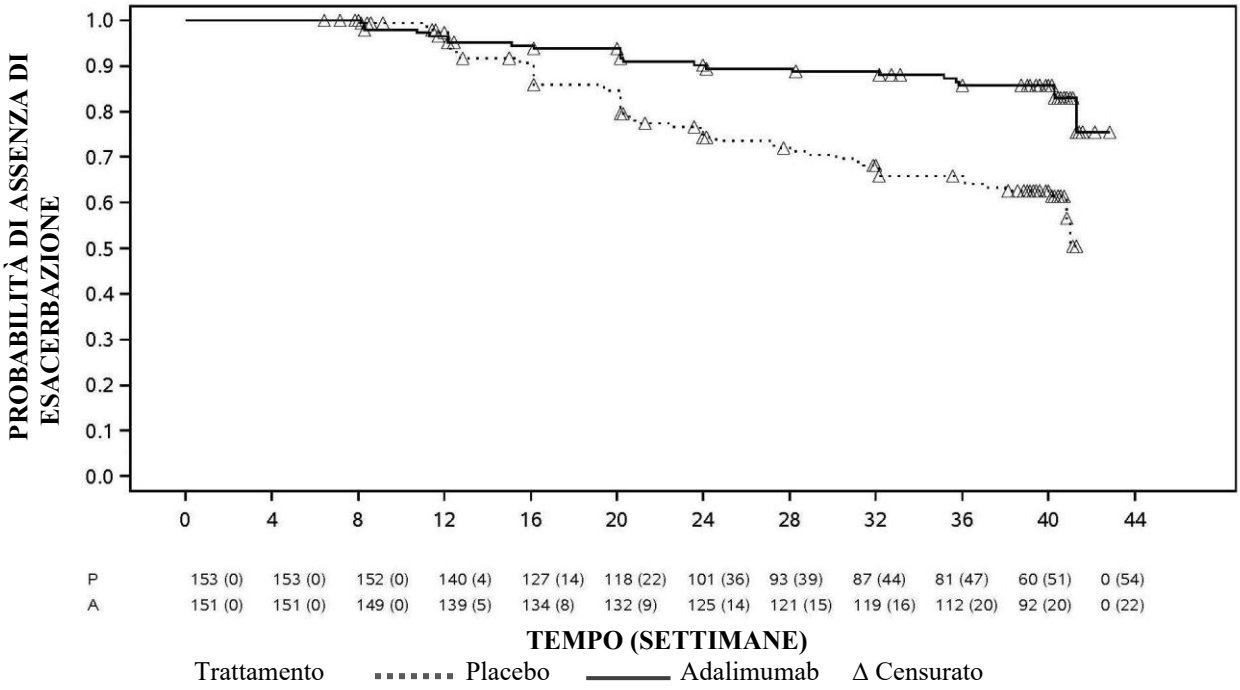
Studio nr-axSpA II

Seicentosettantatré (673) pazienti con nr-axSpA attiva (attività media di malattia al basale [*mean baseline disease activity*, BASDAI] pari a 7,0) e risposta inadeguata a ≥ 2 FANS, oppure intolleranza o controindicazione ai FANS, sono stati arruolati nel periodo in aperto dello studio nr-axSpA II, durante il quale hanno ricevuto adalimumab 40 mg a settimane alterne per 28 settimane. Questi pazienti presentavano anche evidenza obiettiva di infiammazione alle articolazioni sacroiliache o alla colonna

vertebrale alla RMN o una hs-PCR elevata. I pazienti che avevano ottenuto una remissione duratura per almeno 12 settimane (N = 305) (ASDAS < 1,3 alle settimane 16, 20, 24 e 28) durante il periodo in aperto sono stati quindi randomizzati a proseguire il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne (N = 152) o a ricevere un placebo (N = 153) per altre 40 settimane in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo (durata complessiva dello studio: 68 settimane). I soggetti che presentavano esacerbazioni durante il periodo in doppio cieco potevano ricorrere a adalimumab 40 mg a settimane alterne come terapia di salvataggio per almeno 12 settimane.

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

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



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

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

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

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

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

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

Artrite psoriasica

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

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

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

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

***p < 0,001 per tutti i confronti tra adalimumab e placebo
*p < 0,05 per tutti i confronti tra adalimumab 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 24[a] settimana, durante la fase in doppio cieco quando i pazienti erano trattati con adalimumab o con placebo, ed alla 48[a] settimana, quando

tutti i pazienti erano trattati con adalimumab in aperto. È stato utilizzato l'Indice Totale di Sharp modificato (mTSS) che includeva le articolazioni distali interfalangee (cioè diverso dall'Indice Totale di Sharp utilizzato per l'artrite reumatoide).

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

Nei pazienti trattati con adalimumab senza progressione del danno radiologico dal basale alla 48ª settimana (n = 102), l'84% ha continuato a non mostrare alcuna progressione del danno radiologico nelle 144 settimane di trattamento. I pazienti trattati con adalimumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità fisica alla 24ª settimana 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 136ª settimana nello studio di estensione in aperto.

Psoriasi

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

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

Lo studio II sulla psoriasi (CHAMPION) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al metotressato ed al placebo in 271 pazienti. Per un periodo di 16 settimane, i pazienti hanno ricevuto placebo, o MTX con una dose iniziale pari a 7,5 mg successivamente elevata fino alla 12ª settimana e con un massimo di 25 mg, o adalimumab alla dose iniziale di 80 mg seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (a iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale). Non sono disponibili dati che mettano a confronto adalimumab e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta ≥ PASI 50 alla 8ª settimana e/o alla 12ª settimana , 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 adalimumab è stato somministrato per un periodo aggiuntivo di almeno 108 settimane.

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

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

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

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

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

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: Guarigione/ miglioramento minimale	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

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

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

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

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

Miglioramenti significativi del DLQI (Dermatology Life Quality Index) sono stati dimostrati alla settimana 16 a partire dal valore basale rispetto al placebo (studi I e II) ed al MTX (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 12ª e 24ª settimana , rispettivamente.

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

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

Tabella 18. Risultati di efficacia dello Studio Ps IV alla 16ª, 26ª e 52ª settimana

Obiettivo (Endpoint)	**Settimana 16 Controllato verso placebo**		**Settimana 26 Controllato verso placebo**		**Settimana 52 In aperto**
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 109	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F guarigione/ miglioramento minimale e miglioramento di grado ≥ 2 (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI totale (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] $p < 0,001$, adalimumab versus placebo					

I pazienti trattati con adalimumab hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi alla26ª settimana rispetto al placebo nel DLQI.

Idrosadenite suppurativa

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

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

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

I pazienti che avevano preso parte agli Studi HS-I e HS-II erano idonei a partecipare ad uno studio di estensione in aperto in cui ogni settimana veniva somministrato adalimumab 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione 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 12ª settimana , una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con adalimumab verso placebo ha raggiunto HiSCR. Alla 12ª settimana , 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 adalimumab presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

Tabella 19. Studi HS I e II - Risultati di efficacia a 12 settimane

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

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

[a] Tra tutti i pazienti randomizzati

[b] Tra i pazienti con una valutazione di dolore cutaneo legato all'Idrosadenite Suppurativa (HS) ≥ 3, in base alla Scala di Valutazione Numerica 0 – 10; 0 = nessun dolore cutaneo, 10 = dolore cutaneo più forte che si possa immaginare

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

Miglioramenti maggiori della qualità della vita, definita come stato di salute generale correlato alla patologia cutanea e misurato attraverso il Dermatology Life Quality Index (DLQI; Studi HS-I e HS-II), sono stati dimostrati alla 12ª settimana 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 12ª settimana avevano una risposta almeno parziale ad adalimumab 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla 36ª settimana era superiore nei pazienti che avevano continuato adalimumab ogni settimana rispetto ai pazienti in cui la frequenza di somministrazione era stata ridotta a settimane alterne, o nei quali era stato sospeso il trattamento (vedere tabella 20).

Tabella 20. Percentuale di pazienti[a] che hanno ottenuto HiSCR[b] alla 24[a] e 36[a] settimana dopo il riassegnamento del trattamento da adalimumab ogni settimana alla 12[a] settimana

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

[a] Pazienti con almeno una risposta parziale ad adalimumab 40 mg ogni settimana dopo 12 settimane di trattamento

[b] Pazienti che rispettavano i criteri specificati nel protocollo per la perdita di risposta o per la mancanza di miglioramento ai quali è stato richiesto di interrompere gli studi ed erano stati considerati come non-responders

Tra i pazienti con una risposta parziale alla 12[a] settimana e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con adalimumab, la percentuale di HiSCR alla 48[a] settimana era del 68,3% ed alla 96[a] settimana era del 65,1%. Nel trattamento a lungo termine con adalimumab 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 adalimumab alla 12[a] settimana, la percentuale di HiSCR 12 settimane dopo la ripresa di adalimumab 40 mg ogni settimana, sono ritornati ai livelli simili a quelli osservati prima della sospensione (56,0%).

Malattia di Crohn

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

L'induzione della remissione clinica (definita come CDAI < 150) è stata valutata in due studi, studio CD I (CLASSIC I) e studio CD II (GAIN). Nello studio CD I, 299 pazienti mai trattati con anti-TNF sono stati randomizzati ad uno dei quattro gruppi di trattamento; il gruppo trattato con placebo alla settimana 0 e 2, il gruppo trattato con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 e con 80 mg alla 2[a] settimana, il gruppo trattato con 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla 2[a] settimana , ed il gruppo trattato con 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla 2[a] settimana . Nello studio CD II, 325 dei pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere 160 mg di adalimumab alla settimana 0 ed 80 mg di adalimumab alla 2[a] settimana oppure placebo alla settimana 0 ed alla 2[a] settimana . 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 adalimumab alla settimana 0 e 40 mg alla 2[a]settimana . Alla 4[a] settimana , i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg a settimane alterne, 40 mg ogni settimana, oppure il placebo; la durata totale dello studio è stata pari a 56 settimane. I pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata (diminuzione dell'indice CDAI ≥ 70) alla 4[a] settimana sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla 4[a] settimana. È stata consentita una riduzione graduale della dose di corticosteroidi dopo l'8[a] settimana.

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	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
4ª Settimana					
Remissione clinica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Risposta clinica (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Tutti i valori p rappresentano i confronti a coppie delle percentuali di adalimumab versus 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 8ª settimana 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 4ª settimana, il 58% (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica adeguata ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla 4ª settimana , 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 56ª settimana 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)

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

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

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

giovamento dalla terapia di mantenimento continuata fino alla 12ª settimana. La terapia proseguita oltre le 12 settimane non ha portato ad un numero significativamente più elevato di risposte (vedere paragrafo 4.2).

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

Qualità della vita

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

Colite ulcerosa

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

Nello studio UC-I, 390 pazienti non precedentemente trattati con antagonisti del TNF sono stati randomizzati in modo da assumere placebo alla settimana 0 e 2, 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla 2ª settimana oppure 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg alla 2ª settimana. Dopo la 2ª settimana, i pazienti arruolati in entrambi i bracci con adalimumab hanno assunto 40 mg a settimane alterne. La remissione clinica (definita come punteggio di Mayo ≤ 2 con nessun sotto punteggio > 1) è stata valutata alla 8ª settimana.

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

Nello studio UC-I (rispettivamente 18% vs 9%, p = 0,031) e nello studio UC-II (rispettivamente 17% vs 9%, p = 0,019) i pazienti indotti con 160/80 mg di adalimumab hanno raggiunto la remissione clinica rispetto al placebo alla 8ª settimana in percentuali superiori in modo statisticamente significativo. Nello studio UC-II, tra i pazienti trattati con adalimumab in remissione alla 8ª settimana , 21/41 (51%) erano in remissione alla 52ª settimana.

I risultati globali dello studio di popolazione UC-II sono mostrati nella tabella 23.

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

	Placebo	**Adalimumab 40 mg a settimane alterne**
52ª Settimana	**N = 246**	**N = 248**
Risposta clinica	18%	30%*
Remissione clinica	9%	17%*
Guarigione della mucosa	15%	25%*
Remissione libera da steroidi per un periodo ≥ 90 giorni[a]	6% (N = 140)	13% * (N = 150)

	Placebo	Adalimumab 40 mg a settimane alterne
8ª e 52ª Settimana		
Risposta prolungata	12%	24%**
Remissione prolungata	4%	8%*
Cicatrizzazione prolungata della mucosa	11%	19%*

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

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

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 52ª settimana.

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

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

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

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 19ª settimana.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo all'insuccesso 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 78ª settimana fino a quando hanno avuto accesso ad adalimumab.

Risposta clinica

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

Tabella 24. Tempo per l'insuccesso del trattamento negli Studi UV I e UV II

Analisi Trattamento	**N**	**Insuccesso N (%)**	**Tempo mediano per l'insuccesso (mesi)**	**HR[a]**	**IC al 95% per l'HR[a]**	**Valore *p*[b]**
Tempo per l'insuccesso del trattamento alla o dopo la 6ª settimana nello Studio UV I Analisi primaria (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Tempo per l'insuccesso del trattamento alla o dopo la 2ª settimana nello Studio UV II Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

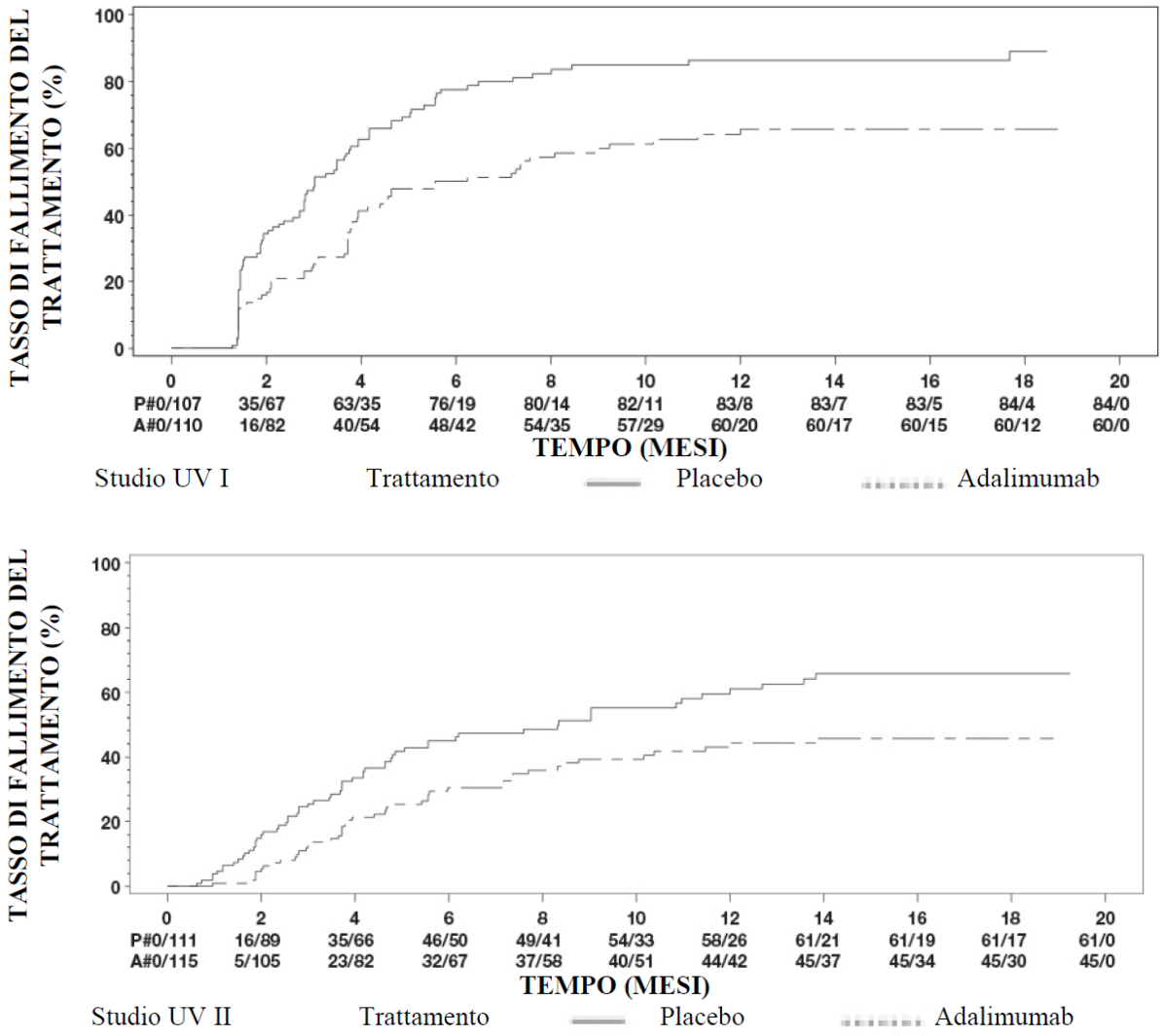
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la 6ª settimana (Studio UV I) oppure alla o dopo la 2ª settimana (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

[a] HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

[b] Valore *p* bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

[c] NV = non valutabile. Meno della metà dei soggetti a rischio ha avuto un evento.

Figura 2. curve di Kaplan-Meier del tempo all'insuccesso del trattamento alla o dopo la 6ª settimana (Studio UV I) o la 2ª settimana (Studio UV II)



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

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

Dei 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 ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dose concomitante di steroidi ≤ 7,5 mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA erano migliorati o mantenuti (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. Adalimumab è stato numericamente favorito per la maggior parte dei punteggi parziali con differenze medie statisticamente significative per la visione generale, il dolore oculare, la visione da vicino, la salute mentale e il punteggio totale nello Studio UV I e per la visione generale e la salute mentale nello Studio UV II. Gli effetti legati alla visione non erano numericamente a favore di adalimumab per la visione del colore nello Studio UV I e per la visione del colore, la visione periferica e la visione da vicino nello Studio UV II.

Immunogenicità

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

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)

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

pJIA I

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli, in 171 bambini (di età compresa tra i 4 ed i 17 anni) affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA). Nel corso della fase di ammissione in aperto (open-label lead in phase = OL LI), i pazienti sono stati stratificati in due gruppi, il gruppo trattato con MTX (metotressato) ed il gruppo non trattato con MTX. I pazienti ammessi nel braccio non trattato con MTX non erano stati mai trattati prima con MTX oppure avevano sospeso la sua assunzione almeno due settimane prima della somministrazione del farmaco in studio. Ai pazienti sono state somministrate dosi costanti di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di prednisone (≤ 0,2 mg/kg/die o un massimo di 10 mg/die). Nel corso della fase OL LI, a tutti i pazienti sono stati somministrati 24 mg/m^2 di adalimumab fino ad una dose massima pari a 40 mg, a settimane alterne per 16 settimane. La distribuzione dei pazienti per età e la dose minima, media e massima somministrata nel corso della fase OL LI sono riportate nella tabella 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 ACR 30 pediatrica alla 16ª settimana possedevano i requisiti necessari per essere ammessi alla randomizzazione della fase dello studio in doppio cieco (Double Blind = DB) ed hanno ricevuto 24 mg/m^2 di adalimumab fino ad un massimo di 40 mg o placebo a settimane alterne per un ulteriore periodo di 32 settimane oppure fino alla riacutizzazione della malattia. I criteri di definizione della riacutizzazione della malattia sono stati definiti in base ad un

peggioramento maggiore o uguale al 30% (≥ 30%) rispetto al valore basale di 3 o più dei 6 criteri principali dell'"ACR Paediatric core", alla presenza di 2 o più articolazioni attive, ed in base ad un miglioramento maggiore del 30% in non più di 1 dei 6 criteri suddetti. Dopo 32 settimane o nel momento in cui si è verificata la riacutizzazione della malattia, i pazienti sono stati ritenuti in possesso dei requisiti necessari per essere ammessi alla fase di estensione in aperto.

Tabella 26. Risposta PedACR 30 nel corso dello studio JIA

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

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

Tra coloro che alla 16ª settimana hanno risposto al trattamento (n = 144), le risposte Ped ACR 30/50/70/90 sono state mantenute per un massimo di sei anni durante la fase OLE nei pazienti a cui è stato somministrato adalimumab nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di 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 adalimumab e MTX rispetto al trattamento con adalimumab somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di adalimumab è raccomandato in associazione al MTX ed in monoterapia nei pazienti per i quali l'uso di MTX sia sconsigliato (vedere paragrafo 4.2).

pJIA II

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2 - < 4 anni 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^2 di superficie corporea (BSA) di adalimumab fino a un massimo di 20 mg a settimane alterne come singola dose per via sottocutanea per almeno 24 settimane. Durante lo studio la maggior parte dei soggetti faceva un uso concomitante di MTX, con alcuni soggetti che riportavano l'uso di corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei (FANS).

Alla 12ª settimana e alla 24ª settimana , 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 12ª settimana e alla 24ª settimana erano, rispettivamente, 90,3%/61,3%/38,7% e 83,3%/73,3%/36,7%. Tra quelli che rispondevano (PedACR 30) alla 24ª settimana (n =27 pazienti su 30), le risposte PedACR 30 erano mantenute fino a 60 settimane nei pazienti che ricevevano adalimumab nel corso della fase di estensione in aperto (OLE). In totale, 20 soggetti erano trattati per 60 settimane o oltre.

Artrite correlata a entesite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m^2 di superficie corporea (BSA) di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto (OL), durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m^2 di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg per via sottocutanea a settimane alterne, per altre 192 settimane. L'endpoint primario era la variazione percentuale nel numero di articolazioni con artrite attiva dal valore al basale a quello alla 12ª settimana (gonfiore non dovuto a deformità o articolazioni con perdita di movimento più dolore e/o dolorabilità), ed è stato raggiunto con una diminuzione media percentuale del -62,6% (variazione mediana percentuale -88,9%) nei pazienti del gruppo trattato con adalimumab rispetto al -11,6% (variazione mediana percentuale -50,0%) nei pazienti del gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel numero di articolazioni attive con artrite è stato mantenuto durante il periodo in aperto dello studio fino alla 156ª settimana per 26 dei 31 (84%) pazienti del gruppo trattato con adalimumab che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico 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 adalimumab è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, su 114 pazienti pediatrici a partire dai 4 anni d'età con psoriasi cronica a placche grave (definita da un PGA ≥ 4 o BSA > 20% o BSA > 10% con lesioni molto spesse o PASI ≥ 20 o ≥ 10 con coinvolgimento facciale, genitale o di mani/piedi clinicamente rilevante) inadeguatamente controllata con la terapia topica e l'elioterapia o la fototerapia.

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

Tabella 27. Psoriasi a Placche Pediatrica Risultati relativi all'efficacia alla 16ª settimana

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

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

I pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 75 e un PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima è stato interrotto il trattamento per un massimo di 36 settimane, e sono stati monitorati per la perdita del controllo della malattia (ovvero, un peggioramento della risposta PGA di almeno 2 gradi). I pazienti sono stati quindi ritrattati con adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne per ulteriori 16 settimane, e le percentuali di risposta 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 adalimumab in pazienti adolescenti con HS. L'efficacia di adalimumab nel trattamento di pazienti adolescenti con HS è stata predetta in base all'efficacia dimostrata e al rapporto esposizione-risposta in pazienti adulti con HS ed alla plausibilità 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

Adalimumab è stato testato in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di induzione e di mantenimento con dosi dipendenti dal peso corporeo (< 40 kg o ≥ 40 kg) in 192 soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni (inclusi), con la Malattia di Crohn (MC) di grado da moderato a severo definita da un punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn Pediatrica (Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) > 30. I soggetti dovevano aver fallito la terapia convenzionale (incluso un corticosteroide e/o un immunomodulatore) per MC. I soggetti, inoltre, potevano aver precedentemente perso la risposta o essere stati intolleranti ad infliximab.

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

Alla 4ª settimana, 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

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

Risultati di efficacia

L'endpoint primario dello studio è stato la remissione clinica alla 26ª settimana, 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

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

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

Tabella 30. Studio della Malattia di Crohn Pediatrica - Interruzione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola

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

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

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

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 adalimumab 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 4ª settimana.

Nel periodo di induzione dello studio, 77 pazienti sono stati randomizzati 3:2 per ricevere un trattamento in doppio cieco con adalimumab a una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana, oppure una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0, placebo alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla 4ª settimana e alla 6ª settimana. 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 adalimumab alla dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana.

Alla 8ª settimana, 62 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal Partial Mayo Score (PMS; definito come una diminuzione del PMS ≥ 2 punti e ≥ 30% dal basale) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento di mantenimento in doppio cieco con adalimumab 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 8ª settimana), di almeno 2 punti (per i pazienti con PMS da 3 a 4 alla 8ª settimana) o almeno di 1 punto (per i pazienti con PMS da 5 a 6 alla 8ª settimana).

I pazienti che hanno presentato i criteri di riacutizzazione di malattia alla 12ª settimana 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 ≤ 2 e nessun sottopunteggio individuale > 1) alla 8ª settimana e remissione clinica come indicato dal FMS (Full Mayo Score) (definito come Mayo Score ≤ 2 e nessun sottopunteggio individuale > 1) alla 52ª settimana nei pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica come indicato dal PMS alla 8ª settimana.

I tassi di remissione clinica come indicato dal PMS alla 8ª settimana per i pazienti in ciascuno dei gruppi di induzione in doppio cieco di adalimumab sono mostrati nella tabella 31.

Tabella 31. Remissione clinica in base al PMS a 8 settimane

	Adalimumab[a] Massimo 160 mg alla settimana 0 / Placebo alla 1ª settimana N=30	**Adalimumab[b, c] Massimo 160 mg alla settimana 0 e alla 1ª settimana** N=47
Remissione clinica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0, placebo alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana
[c] Senza includere la dose di induzione in aperto di adalimumab 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana
Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla 4ª settimana e alla 6ª settimana
Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla 8ª settimana sono stati considerati come non aver raggiunto l'endpoint

Alla 52ª settimana, nei pazienti che avevano ricevuto adalimumab 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 8ª settimana, la risposta clinica come indicato dal FMS (definita come una diminuzione del Mayo Score ≥ 3 punti e ≥ 30% dal basale) nei responder alla 8ª settimana, la guarigione della mucosa come indicato dal FMS (definita come Mayo Score per endoscopia ≤ 1) nei responder alla 8ª settimana, la remissione clinica come indicato dal FMS nei soggetti in remissione alla 8ª settimana e la proporzione di soggetti in remissione senza corticosteroidi come indicato dal FMS nei responder alla 8ª settimana (tabella 32).

Tabella 32. Risultati di efficacia a 52 settimane

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

Ulteriori endpoint di efficacia esplorativi includevano la risposta clinica secondo il PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definita come una diminuzione del PUCAI ≥ 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

	8ª Settimana	
	Adalimumab[a] Massimo 160 mg alla settimana 0 / Placebo alla 1ª settimana N=30	**Adalimumab[b,c] Massimo 160 mg alla settimana 0 e alla 1ª settimana** 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%)

	52ª Settimana	
	Adalimumab[d] Massimo 40 mg a settimane alterne N=31	**Adalimumab[e] Massimo 40 mg ogni settimana** N=31
Remissione clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla 8ª settimana	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Risposta clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla 8ª settimana	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

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

Dei pazienti trattati con adalimumab 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 52ª settimana.

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 adalimumab.

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

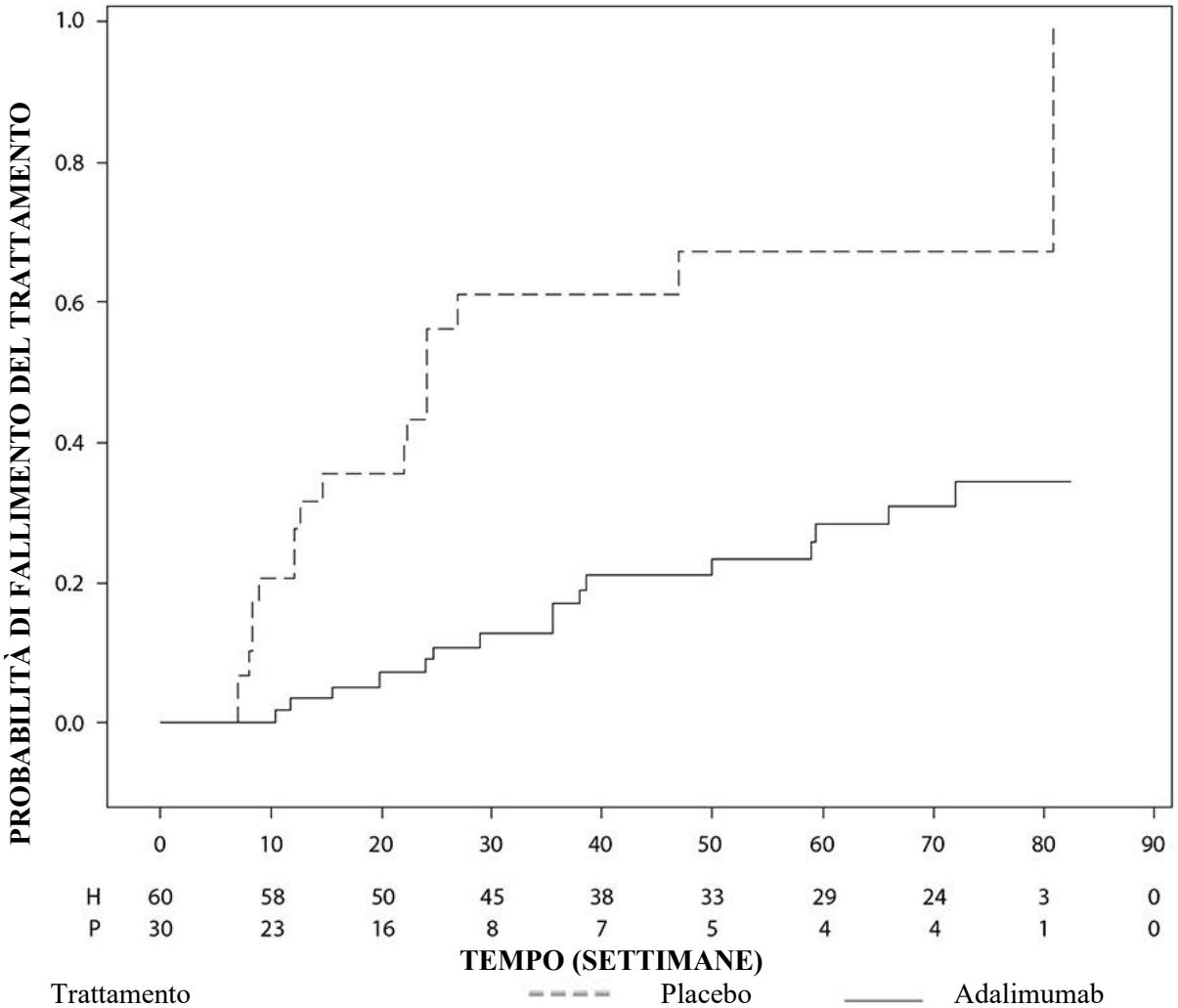
La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai < 18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento 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 all'insuccesso 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 all'insuccesso del trattamento rispetto al placebo (vedere figura 3, P < 0,0001 dal test dei ranghi logaritmici). La mediana del tempo all'insuccesso del trattamento è stata di 24,1 settimane per i soggetti trattati con placebo, mentre la mediana del tempo all'insuccesso 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 all'insuccesso del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica



Nota: P = Placebo (Numero a rischio); H = Adalimumab (Numero a rischio).

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 condotti con il prodotto di riferimento dopo una dose sottocutanea unica di 40 mg è stata del 64%. Dopo dosi endovenose singole da 0,25 a 10 mg/kg, le concentrazioni sono state proporzionali alla dose. Dopo dosi di 0,5 mg/kg (~40 mg), la clearance è variata da 11 a 15 mL/ora, il volume di distribuzione (V_{ss}) è variato dai 5 ai 6 litri, e l'emivita media della fase finale è stata di circa due settimane. Le

concentrazioni di adalimumab nel liquido sinoviale in diversi pazienti affetti da artrite reumatoide sono variate del 31-96% rispetto a quelle sieriche.

In seguito a somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab ogni due settimane in pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) le concentrazioni minime all'equilibrio sono state in media di circa 5 µg/mL (senza terapia concomitante con metotressato) e 8-9 µg/mL (in associazione 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^2 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 basale 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 24 mg/m^2 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 cosomministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m^2 (massimo 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite correlata a entesite, il valore medio minimo delle concentrazioni sieriche di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla settimana 24) sono stati di 8,8 ± 6,6 µg/mL per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 11,8 ± 4,3 µg/mL in cosomministrazione con metotressato.

Dopo somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab a settimane alterne in pazienti adulti con spondiloartrite assiale senza evidenza 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 adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 7-8 µg/mL alla 2ª settimana e alla 4ª settimana. Le concentrazioni medie all'equilibrio alla 12ª settimana fino alla 36ª settimana 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 correlata a entesite). Lo schema posologico raccomandato per gli adolescenti con HS è di 40 mg a settimane alterne. Dato che l'esposizione ad adalimumab potrebbe essere influenzata dalla massa corporea, gli adolescenti che hanno un peso corporeo maggiore e una risposta inadeguata possono beneficiare della dose raccomandata per gli adulti di 40 mg ogni settimana.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la dose di carico con 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab alla 2ª settimana ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 5,5 µg/mL durante il periodo di induzione. Una dose di carico con 160 mg di adalimumab alla

settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla 2ª settimana ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 12 µg/mL durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi all'equilibrio di circa 7 µg/mL nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

Nei pazienti pediatrici con MC di grado da moderato a severo, la dose di induzione di adalimumab in aperto era 160/80 mg o 80/40 mg alle settimane 0 e 2, rispettivamente, a seconda del cut-off del peso corporeo a 40 kg. Alla 4ª settimana, 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 4ª settimana 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 52ª settimana erano 9,5 ± 5,6 µg/mL per il gruppo a dose standard e 3,5 ± 2,2 µg/mL per il gruppo a dose bassa. 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 ad uno settimanale, le concentrazioni sieriche medie (±SD) di adalimumab alla 52ª settimana erano 15,3 ± 11,4 µg/mL (40/20 mg, a settimana) and 6,7 ± 3,5 µg/mL (20/10 mg, a settimana).

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

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 ± 3,28 µg/mL alla 52ª settimana. Per i pazienti che hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana, la concentrazione media di valle (±DS) di adalimumab sierico allo stato stazionario è stata di 15,7 ± 5,60 µg/mL alla 52ª settimana.

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 1ª settimana 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 correlata a 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 ≥ 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 µg/mL (IC al 95%: 1-6 µg/mL).

I rapporti esposizione-risposta tra la concentrazione di adalimumab e l'efficacia in pazienti pediatrici affetti da psoriasi cronica a placche di grado severo sono stati stabiliti per PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza della malattia minima rispettivamente. 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 μg/mL (IC al 95% 0,4-47,6 e 1,9-10,5, rispettivamente).

Eliminazione

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

Compromissione epatica o renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani in base a studi di tossicità sulle dosi singole e multiple 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. Le prove di cancerogenesi e le valutazioni standard sulla fertilità e sulla tossicità postnatale non sono state condotte a causa di mancanza di modelli appropriati per un anticorpo con limitata reattività crociata per il TNF nei roditori e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Saccarosio
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare la siringa preriempita o la penna preriempita nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,4 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) ed un ago in acciaio inossidabile con cappuccio copriago (elastomero termoplastico).

Confezione da 1 siringa preriempita.

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,8 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) ed un ago in acciaio inossidabile con cappuccio copriago (elastomero termoplastico).

Confezione da 1, 2, 4 o confezione multipla da 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

0,8 mL di soluzione iniettabile in penna preriempita per l'uso del paziente contenente una siringa preriempita (vetro di tipo I). La penna è un dispositivo monouso, usa e getta, maneggevole per un'iniezione meccanica. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma sintetica.

Confezione da 1, 2, 4 o confezione multipla da 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1164/001 – 1 confezione

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1164/002 – 1 confezione
EU/1/16/1164/003 – 2 confezioni
EU/1/16/1164/004 – 4 confezioni
EU/1/16/1164/005 – 6 (3x2) confezione multipla

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1164/006 – 1 confezione
EU/1/16/1164/007 – 2 confezioni
EU/1/16/1164/008 – 4 confezioni
EU/1/16/1164/009 – 6 (3x2) confezione multipla

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Marzo 2017
Data del rinnovo più recente: 9 Dicembre 2021

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

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monodose contiene 20 mg di adalimumab in 0,2 mL di soluzione (100 mg/mL).

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monodose contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione (100 mg/mL).

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita monodose contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione (100 mg/mL).

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita monodose contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione (100 mg/mL).

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita monodose contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione (100 mg/mL).

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)
Soluzione iniettabile (iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

Soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

AMGEVITA, in associazione 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.

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

AMGEVITA, in associazione con metotressato, riduce la progressione del danno articolare, valutata radiograficamente e migliora la funzionalità fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

AMGEVITA in associazione 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 DMARD. AMGEVITA può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato non è appropriato (per l'efficacia in monoterapia vedere paragrafo 5.1). Adalimumab non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 2 anni.

Artrite correlata a entesite

AMGEVITA è indicato per il trattamento delle forme attive di artrite correlata 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)

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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 o sono intolleranti a farmaci antinfiammatori non steroidei.

Artrite psoriasica

AMGEVITA è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con DMARD è stata inadeguata. AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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 ed alle fototerapie.

Idrosadenite suppurativa (HS)

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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 essi.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

AMGEVITA 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 ad una terapia a base di un corticosteroide e/o di un immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Colite ulcerosa

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

La dose di AMGEVITA raccomandata 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 AMGEVITA.

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidei o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con AMGEVITA. Per quanto riguarda l'associazione con altri farmaci anti-reumatici modificanti la malattia diversi dal metotressato vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

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

I dati disponibili di adalimumab 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.

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Interruzione della dose

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

I dati disponibili suggeriscono che la re-introduzione di adalimumab, dopo sospensione di 70 giorni o più, ha determinato 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA a settimane alterne possono beneficiare di un incremento della dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. Devono essere attentamente riconsiderati i benefici ed i rischi della terapia settimanale continuativa con 40 mg o 80 mg a settimane alterne in pazienti con una risposta inadeguata dopo l'aumento della dose (vedere paragrafo 5.1). Se si ottiene una risposta adeguata con 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne, la dose può essere successivamente ridotta a 40 mg a settimane alterne.

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Idrosadenite suppurativa

La dose raccomandata di AMGEVITA 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 una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg due settimane dopo al 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 AMGEVITA. Durante il trattamento con AMGEVITA si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle lesioni correlate all'idrosadenite suppurativa (HS).

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

Laddove fosse necessario interrompere il trattamento, è possibile riprendere la terapia con AMGEVITA 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).

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Malattia di Crohn

La dose di AMGEVITA raccomandata 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 2ª settimana. 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 due iniezioni da 80 mg in un giorno oppure una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg alla 2ª settimana, 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 AMGEVITA e qualora dovesse ricorrere la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con AMGEVITA può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione qualora sia trascorso un periodo di 8 settimane dalla somministrazione della dose precedente.

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

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

I pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia entro la quarta settimana potrebbero trarre giovamento dall'istituzione di una terapia di mantenimento continuata fino alla 12ª 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.

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Colite ulcerosa

Il regime posologico di induzione raccomandato per AMGEVITA per pazienti adulti affetti da colite ulcerosa di grado da moderato a severo è di 160 mg alla settimana 0 (somministrati in due iniezioni da 80 mg in un giorno o come una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) e 80 mg alla 2ª settimana. Dopo il trattamento di induzione, la dose raccomandata è di 40 mg a settimane alterne per iniezione 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 AMGEVITA a settimane alterne possono beneficiare di un aumento della dose a 40 mg di AMGEVITA 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 AMGEVITA non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo periodo di tempo.

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Uveite

La dose raccomandata di AMGEVITA 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 adalimumab in monoterapia. Il trattamento con AMGEVITA può essere iniziato in associazione 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 AMGEVITA.

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

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

Compromissione epatica e/o renale

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

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni d'età

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

Tabella 1. Dose di AMGEVITA per pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Peso del paziente	**Regime posologico**
10 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

I dati clinici disponibili suggeriscono che la risposta clinica si raggiunge solitamente entro le 12 settimane di trattamento. 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.

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

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Artrite correlata a entesite

La dose raccomandata di AMGEVITA nei pazienti con artrite correlata a entesite dai 6 anni di età è basata sul peso corporeo (tabella 2). AMGEVITA è somministrato a settimane alterne attraverso iniezione sottocutanea.

Tabella 2. Dose di AMGEVITA per pazienti con artrite correlata a entesite

Peso del paziente	**Regime posologico**
15 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

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

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante

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

Psoriasi a placche pediatrica

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

Tabella 3. Dose di AMGEVITA per pazienti pediatrici con psoriasi a placche

Peso del paziente	**Regime posologico**
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 ritrattamento con AMGEVITA, devono essere seguite le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

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

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

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

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

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

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

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

Se necessario, è possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con AMGEVITA. Durante il trattamento con AMGEVITA si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica 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 AMGEVITA.

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 AMGEVITA nei bambini di età inferiore ai 12 anni in questa indicazione.

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

Tabella 4. Dose di AMGEVITA per pazienti pediatrici con Malattia di Crohn

Peso del paziente	**Dose di induzione**	**Dose di mantenimento a partire dalla 4ª settimana**
< 40 kg	• 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla 2ª settimana 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: • 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla 2ª settimana	20 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	• 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla 2ª settimana Nel caso sia necessaria una risposta più rapida alla terapia con la consapevolezza che il rischio di eventi avversi possa aumentare con l'utilizzo della dose di induzione più alta, può essere somministrata la seguente dose: • 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla 2ª settimana	40 mg a settimane alterne

Pazienti che manifestano una risposta insufficiente possono beneficiare di un incremento della dose:
- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 40 kg: 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne

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

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

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Colite ulcerosa pediatrica

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

Tabella 5. Dose di AMGEVITA per pazienti pediatrici con colite ulcerosa

Peso del paziente	**Dose di induzione**	**Dose di mantenimento a partire dalla 4[a] settimana***
<40 kg	• 80 mg alla settimana 0 (somministrati con una iniezione da 80 mg nello stesso giorno) e • 40 mg alla 2[a] settimana (somministrati con una sola iniezione da 40 mg)	40 mg a settimane alterne
≥40 kg	• 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 • 80 mg alla 2[a] settimana (somministrati con una iniezione da 80 mg in un giorno)	80 mg a settimane alterne

* I pazienti pediatrici che compiono 18 anni di età durante il trattamento con AMGEVITA 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 AMGEVITA nei bambini di età inferiore a 6 anni per questa indicazione.

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Uveite pediatrica

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

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

Tabella 6. Dose di AMGEVITA per pazienti pediatrici con uveite

Peso del paziente	**Regime posologico**
< 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 AMGEVITA, 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 AMGEVITA nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

Non c'è un uso rilevante di AMGEVITA 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).

AMGEVITA può essere disponibile in diversi dosaggi e/o presentazioni a seconda delle esigenze di trattamento individuali.

Modo di somministrazione

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

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

La terapia con AMGEVITA non deve essere 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 AMGEVITA devono essere considerati prima di iniziare la terapia (vedere Altre infezioni opportunistiche).

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA in pazienti con storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

Infezioni gravi

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

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

Tubercolosi

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

Prima di iniziare la terapia con AMGEVITA, 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 prescrittori 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 AMGEVITA 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, deve essere consultato un medico specializzato nel trattamento della tubercolosi.

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con AMGEVITA 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 AMGEVITA in pazienti con diversi o significativi fattori di rischio per la tubercolosi nonostante un test negativo per la tubercolosi e in quei pazienti che all'anamnesi presentano una storia personale di tubercolosi latente o attiva nei quali non sia possibile confermare se il ciclo di trattamento cui sono stati sottoposti sia risultato adeguato.

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

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

Altre infezioni opportunistiche

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

In pazienti che sviluppano segni e sintomi quali febbre, malessere, perdita di peso, sudorazione, tosse, dispnea e/o infiltrato polmonare o altre malattie sistemiche gravi con o senza shock concomitante, si deve sospettare un'infezione fungina invasiva e deve essere prontamente interrotta la somministrazione di AMGEVITA. 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.

<u>Riattivazione dell'Epatite B</u>

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B (cioè antigene di superficie positivo). Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con AMGEVITA, 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA deve essere interrotta e deve essere istituita un'efficace terapia anti-virale accompagnata da un adeguato trattamento di supporto.

Eventi neurologici

I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barrè. I prescrittori devono usare cautela nell'uso di AMGEVITA in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di AMGEVITA 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 AMGEVITA e ad 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 ad adalimumab sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate ad adalimumab durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di adalimumab. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di AMGEVITA deve essere immediatamente interrotta e deve essere iniziata una terapia appropriata.

Immunosoppressione

In uno studio su 64 pazienti con artrite reumatoide, sottoposti a trattamento con adalimumab, non è stata evidenziata alcuna inibizione dell'ipersensibilità ritardata, 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 di adalimumab 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 post-marketing, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista-TNF. C'è un maggiore aumento del rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata, una patologia infiammatoria, che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

Casi di tumori, alcuni fatali, sono stati riportati in bambini, adolescenti e adulti di giovane età (fino all'età di 22 anni) trattati con agenti antagonisti del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni), compreso adalimumab, negli studi post-marketing. 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 post-marketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono manifestati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dall'associazione di azatioprina o 6-mercaptopurina ed AMGEVITA. Nei pazienti trattati con AMGEVITA il rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T non può essere escluso (vedere paragrafo 4.8).

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

Prima e durante il trattamento con AMGEVITA, 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 cute non melanotico. Nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso adalimumab, sono stati anche riportati melanoma e carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Reazioni a carico del sistema emopoietico

In seguito all'uso di farmaci anti-TNF, sono stati segnalati rari casi di pancitopenia, tra cui la comparsa di anemia aplastica. Nei pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, sono stati segnalati eventi avversi a carico del sistema emopoietico, tra cui citopenie significative dal punto di vista medico (per esempio, trombocitopenia, leucopenia). Durante il trattamento con AMGEVITA 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 AMGEVITA.

Vaccinazioni

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

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

Pazienti trattati con AMGEVITA possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi. La somministrazione di vaccini vivi (ad es. vaccino BCG) a bambini esposti ad AMGEVITA nell'utero non è raccomandata per 5 mesi dall'ultima somministrazione di AMGEVITA 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 adalimumab sono stati osservati casi di peggioramento di insufficienza cardiaca congestizia. AMGEVITA deve essere usato con cautela in pazienti con lieve insufficienza cardiaca (classe I/II NYHA). AMGEVITA è controindicato nell'insufficienza cardiaca moderata o severa (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con AMGEVITA deve essere interrotto nei pazienti che presentino peggioramento o insorgenza di nuovi sintomi dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Processi autoimmuni

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

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia di associazione 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 l'associazione di anakinra ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito all'associazione di anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, l'associazione di AMGEVITA con anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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

Interventi chirurgici

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

Ostruzione dell'intestino tenue

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 0,8 mL di dose, cioè, é essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

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

L’associazione di AMGEVITA e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 “Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF”).

L’associazione di AMGEVITA 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 adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l’uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l’ultimo trattamento con AMGEVITA.

Gravidanza

Un numero elevato (circa 2 100) di gravidanze esposte ad adalimumab, raccolte in modo prospettico, che hanno portato a nati vivi con esiti noti e che includevano più di 1 500 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; IC al 95% 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, IC al 95% 0,31-4,16). L’OR aggiustato (che considera le differenze rispetto al baseline) era 1,10 (IC al 95% 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 TNFα, 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, AMGEVITA 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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Adalimumab è stato studiato in 9 506 pazienti nel corso di studi clinici principali controllati e in aperto per un periodo fino a 60 mesi o superiore. Tali studi sono stati effettuati su pazienti affetti da artrite reumatoide ad insorgenza precoce e di lunga durata, artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite correlata a entesite), così come su pazienti affetti da spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA), artrite psoriasica, malattia di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi, idrosadenite suppurativa e uveite. Gli studi registrativi controllati sono stati condotti su 6 089 pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab e su 3 801 pazienti cui è stato somministrato placebo o un comparatore attivo durante il periodo di controllo.

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Tabella dell'elenco delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post-marketing riportati nella tabella 7 ed è classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza (molto comune ≥ 1/10; comune ≥ 1/100 a < 1/10; non comune ≥ 1/1 000 a < 1/100, raro ≥ 1/10 000 a < 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

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Infezioni ed infestazioni*	Molto comune	infezioni delle vie respiratorie (incluse infezione delle vie respiratorie superiori ed inferiori, infezione polmonare, sinusite, faringite, nasofaringite e polmonite virale da herpes)
	Comune	infezioni sistemiche (incluse sepsi, candidiasi e influenza), infezioni intestinali (inclusa gastroenterite virale), infezioni della cute e del tessuto molle (incluse paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni auricolari, infezioni orali (incluse herpes simplex, herpes orale ed infezioni dentarie), infezioni del tratto riproduttivo (inclusa infezione micotica vulvovaginale), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefriti), infezioni micotiche, infezioni articolari
	Non comune	infezioni neurologiche (inclusa meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (incluse coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezione da complesso Mycobacterium avium), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite[1)]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi compresi)*	Comune	cancro della cute escluso il melanoma (inclusi carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), tumore benigno
	Non comune	linfoma**, tumori solidi (inclusi cancro della mammella, tumore del polmone e tumore della tiroide), melanoma**
	Raro	leucemia[1)]
	Non nota	linfoma epato-splenico a cellule T[1)],carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della cute)[1)], sarcoma di Kaposi
Patologie del Sistema emolinfopoietico*	Molto comune	leucopenia (incluse neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	pancitopenia
Disturbi del Sistema immunitario*	Comune	ipersensibilità, allergie (inclusa allergia stagionale)
	Non comune	sarcoidosi[1)], vasculite
	Raro	anafilassi[1)]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	lipidi aumentati
	Comune	ipokaliemia, acido urico aumentato, sodio ematico anormale, ipocalcemia iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	alterazioni dell'umore (inclusa depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	cefalea
	Comune	parestesia (inclusa ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	accidente cerebrovascolare[1)], tremore, neuropatia
	Raro	sclerosi multipla, malattie demielinizzanti (ad es. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré)[1)]
Patologie dell'occhio	Comune	compromissione della visione, congiuntivite, blefarite, tumefazione degli occhi
	Non comune	diplopia

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigine
	Non comune	perdita dell'udito, tinnito
Patologie cardiache*	Comune	tachicardia
	Non comune	infarto miocardico[1)], aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	ipertensione, rossore, ematoma
	Non Comune	aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	asma, dispnea, tosse
	Non comune	embolia polmonare[1)], malattia polmonare interstiziale, malattia polmonare ostruttiva cronica, polmonite, versamento della pleuria[1)]
	Raro	fibrosi polmonare[1)]
Patologie gastrointestinali	Molto comune	dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome sicca
	Non comune	pancreatite, disfagia edema della faccia
	Raro	perforazione intestinale[1)]
Patologie epatobiliari*	Molto comune	enzimi epatici elevati
	Non comune	colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, bilirubina aumentata,
	Raro	epatite riattivazione di epatite B[1)], epatite autoimmune[1)]
	Non noto	insufficienza epatica[1)]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	eruzione cutanea (inclusa eruzione esfoliativa)
	Comune	peggioramento o esordio di psoriasi (inclusa psoriasi pustolare palmoplantare)[1)], orticaria, lividura (inclusa porpora), dermatite (incluso 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 lichenoide[1)]
	Non nota	peggioramento dei sintomi di dermatomiosite[1)]
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore muscoloscheletrico
	Comune	spasmi muscolari (inclusa creatinfosfochinasi ematica aumentata)
	Non comune	rabdomiolisi lupus eritematoso sistemico
	Raro	sindrome simil-lupoide[1)]
Patologie renali e urinarie	Comune	compromissione renale, ematuria
	Non comune	nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disfunzione erettile
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	reazione nella sede di iniezione (incluso eritema nella sede di iniezione)
	Comune	dolore toracico, edema, piressia[1)]
	Non comune	infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	disturbi del sanguinamento e della coagulazione (incluso il tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato), test per autoanticorpi positivo (inclusi anticorpi anti-DNA a doppia catena), latticodeidrogenasi ematica aumentata
	Non nota	peso aumentato[2)]
Traumatismo, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	guarigione compromessa

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

Uveite

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni nella sede di iniezione

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

Infezioni

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

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

Nel corso degli studi controllati ed in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e infezioni opportunistiche invasive (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 adalimumab ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite correlata a 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 un'esposizione di 498,1 anni/paziente durante uno studio eseguito somministrando adalimumab ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 77 pazienti con un'esposizione di 80,0 anni/paziente. Durante uno studio su adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab della durata di almeno 12 settimane in pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, sono stati osservati con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1 000 anni/paziente fra 5 291 pazienti trattati con adalimumab verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1 000 anni/paziente su 3 444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei carcinomi cutanei non melanotici è stato di 8,8 (6,0; 13,0) per 1 000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 3,2 (1,3; 7,6) per 1 000 anni/paziente nei pazienti controllo. Di questi carcinomi cutanei, carcinomi a cellule squamose si sono verificati con tassi (95% di intervallo di confidenza) di 2,7 (1,4; 5,4) per 1 000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 anni/paziente nei pazienti controllo. Il tasso (95% di intervallo di confidenza) di linfomi è stato di 0,7 (0,2; 2,7) per 1 000 anni/paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 0,6 (0,1; 4,5) per 1 000 anni/paziente nei pazienti controllo.

Quando vengono combinati parti di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con adalimumab di 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 di neoplasie riportato spontaneamente è di circa 2,7 per 1 000 anni trattamento/paziente. I tassi riportati spontaneamente rispettivamente per carcinomi cutanei non melanotici e linfomi sono di circa 0,2 e 0,3 per 1 000 anni trattamento/paziente (vedere paragrafo 4.4).

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

Autoanticorpi

Nel corso di studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, in varie occasioni, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con adalimumab e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo all'arruolamento, ha presentato valori positivi alla 24ª settimana. Due pazienti su 3 441 trattati con adalimumab nel corso di tutti gli studi condotti sull'artrite reumatoide e sull'artrite psoriasica hanno manifestato segni clinici che indicavano l'inizio di una sindrome simile al lupus. I pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite da lupus o sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Eventi epatobiliari

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite reumatoide e artrite psoriasica con una durata del periodo di controllo che va da 4 a 104 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 3,7% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che avevano da 4 a 17 anni di età e in pazienti con artrite correlata a 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 adalimumab 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 superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità ULN nello studio clinico di fase 3

con adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e < 4 anni.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa con un periodo di controllo che va da 4 a 52 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nello 0,9% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,9% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio di fase 3 di adalimumab, in pazienti con malattia di 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 superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità ULN nel 2,6% (5/192) dei pazienti di cui 4 ricevevano un trattamento concomitante con immunosoppressori basali.

Negli studi clinici controllati di fase 3 di adalimumab in pazienti con Psoriasi a placche con una durata del periodo di controllo che va da 12 a 24 settimane, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nell'1,8% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,8% dei pazienti trattati con il controllo.

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

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla 2ª settimana, seguiti da 40 mg ogni settimana a partire dalla 4ª settimana) 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 ULN si sono verificati nello 0,3% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

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

Nello studio controllato di fase 3 su adalimumab in pazienti affetti da 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) a settimane alterne (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 1ª settimana, e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana (N = 63), o di una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0, placebo alla 1ª settimana, e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana (N = 30), sono stati riscontrati aumenti delle ALT ≥ 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 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 l'associazione di adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto a adalimumab da solo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α). Codice ATC: L04AB04

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

Meccanismo d'azione

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

Adalimumab modula anche le risposte biologiche che sono indotte o regolate dal TNF, inclusi i cambiamenti dei livelli delle molecole di adesione responsabili della migrazione dei leucociti (ELAM- 1, VCAM-1 e ICAM-1 con un IC50 di 0,1-0,2 nM).

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

Adalimumab è stato valutato su oltre 3 000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di adalimumab sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio

cieco e ben controllati. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamento per un periodo fino a 120 mesi.

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

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

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

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

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

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

Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con adalimumab che hanno raggiunto risposte ACR 20, 50 e 70 erano sovrapponibili negli studi AR I, II e III. I risultati relativi al trattamento con 40 mg ogni due settimane sono riassunti nella tabella 8.

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

Risposta	Studio AR I[a]**		Studio AR II[a]**		Studio AR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n = 60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab[b] n = 113	Placebo/ MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesi	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mesi	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%

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

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

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

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

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

Nello studio AR V, nei pazienti affetti da artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia associata adalimumab e metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con adalimumab alla 52[a] settimana 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	Adalimumab n = 274	Adalimumab/ MTX N = 268	Valore *p*[a]	Valore *p*[b]	Valore *p*[c]
ACR 20						
52ª Settimana	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
104ª Settimana	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
52ª Settimana	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
104ª Settimana	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
52ª Settimana	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
104ª Settimana	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

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

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

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

Risposta radiologica

Nello studio AR III, in cui i pazienti trattati con adalimumab avevano una durata media di malattia di circa 11 anni, il danno strutturale è stato valutato radiograficamente ed espresso come variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (Total Sharp Score TSS) e dei relativi componenti, gli indici di erosione e di riduzione della rima articolare (Joint Space Narrowing, JSN). I pazienti trattati con adalimumab/metotressato hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo metotressato, 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 si mantiene per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Tra questi, 48 pazienti non hanno mostrato progressione del danno strutturale definita attraverso una modifica del mTSS di 0,5 o meno rispetto al valore basale. A 10 anni, 79 pazienti su 207 originariamente trattati con

adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Di questi, 40 pazienti non hanno dimostrato una progressione del danno strutturale definito da un cambiamento del mTSS di 0,5 o minore dal valore basale.

Tabella 10. Nello studio AR III, variazione radiografica media dopo 12 mesi

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

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

Nello studio AR V, il danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente ed è espresso in termini di variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (vedere tabella 11).

Tabella 11. Nello studio AR V, variazioni radiografiche medie alla 52[a] settimana

	MTX N = 257 (95% intervallo di confidenza)	**Adalimumab N = 274 (95% intervallo di confidenza)**	**Adalimumab/ MTX N = 268 (95% intervallo di confidenza)**	**Valore *p*[a]**	**Valore *p*[b]**	**Valore *p*[c]**
Indice Totale di Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Indice di erosione	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
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

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

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

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

Qualità della vita e funzionalità fisica

La qualità di vita e la funzionalità fisica sono state valutate con l'indice di disabilità ottenuto attraverso il questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire - HAQ), in quattro

studi originali, adeguati e ben controllati, ed è stato uno degli obiettivi primari dello studio AR III alla 52ª settimana. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla 52ª settimana. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di adalimumab con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con adalimumab 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 156ª settimana (36 mesi) ed il miglioramento è stato mantenuto nel tempo.

Nello studio AR V, l'indice di disabilità valutato in base all'HAQ e la componente fisica dell'SF-36 hanno dimostrato un miglioramento superiore ($p < 0,001$) quando è stata effettuata terapia associata adalimumab/metotressato rispetto alla monoterapia con metotressato ed a quella con adalimumab alla 52ª settimana 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 adalimumab assunti a settimane alterne da 393 pazienti nel corso di due studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo della durata di 24 settimane in soggetti affetti da spondilite anchilosante attiva (in cui il punteggio basale medio dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è risultato pari a 6,3 in tutti i gruppi analizzati) che hanno sviluppato una risposta inadeguata alla terapia convenzionale. Settantanove pazienti (20,1%) sono stati trattati con terapia concomitante con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, e 37 pazienti (9,4%) con glucocorticoidi. Il periodo condotto in cieco è stato seguito da un periodo in aperto durante il quale i pazienti hanno ricevuto 40 mg di adalimumab a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo di tempo aggiuntivo fino a 28 settimane. Ai soggetti (n = 215, 54,7%) in cui non è stato possibile ottenere l'ASAS 20 alla 12ª settimana, o alla 16ª o alla 20ª, 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-responders nelle analisi statistiche condotte in doppio cieco.

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

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

Risposta	**Placebo N = 107**	**Adalimumab N = 208**
ASAS[a] 20		
2ª Settimana	16%	42%***
12ª Settimana	21%	58%***
24ª Settimana	19%	51%***

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

***, ** Statisticamente significativa a p < 0,001, < 0,01 per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo alla 2ª, 12ª e 24ª settimana

[a] Valutazioni della spondilite anchilosante

[b] Indice di Bath di Attività nella Spondilite Anchilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

I pazienti trattati con adalimumab hanno manifestato un miglioramento significativamente più elevato alla 12ª settimana 12 che è stato mantenuto per tutta la durata della terapia fino alla settimana 24 sia nell'SF-36 che nel Questionario sulla Qualità della Vita della Spondilite Anchilosante (ASAQoL).

Tendenze simili (non tutte statisticamente significative) sono state osservate in uno studio AS II più piccolo randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 82 pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva.

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

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

Studio nr-axSpA I

Nello studio nr-axSpA I, adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne è stato valutato in 185 pazienti con nr-axSpA attiva in uno studio randomizzato di 12 settimane in doppio cieco controllato con placebo (il valore medio basale dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è stato di 6,4 per i pazienti trattati con adalimumab e di 6,5 per quelli trattati con placebo) che hanno avuto una risposta inadeguata 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 adalimumab 40 mg a settimane alterne per via sottocutanea per un periodo fino a 144 settimane. Nei pazienti trattati con adalimumab i risultati della 12ª settimana 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

Doppio cieco risposta alla 12ª settimana	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**

Doppio cieco risposta alla 12ª settimana	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Remissione Parziale	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS malattia inattiva	4%	24%***
Hs-PCR[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] RMN Articolazioni sacro-iliache[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC RMN Colonna vertebrale[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Valutazione della Società Internazionale di Spondiloartrite (Assessment of Spondyloarthritis International Society)
[b] Indice di Bath di Attività nella Spondilite Anchilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
[c] Punteggio dell'Attività nella Spondilite Anchilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] deviazione media dal valore basale
[e] n = 91 con placebo e n = 87 con adalimumab
[f] alta sensibilità della proteina C-reattiva (high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L))
[g] n = 73 con placebo e n = 70 con adalimumab
[h] Consorzio di Ricerca sulla Spondiloartrite del Canada (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
[i] n = 84 con placebo e adalimumab
[j] n = 82 con placebo e n = 85 con adalimumab
***,**,* Statisticamente significativa a p < 0,001, < 0,01, e < 0,05, per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo

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

Inibizione dell'infiammazione

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

Qualità della vita e funzionalità fisica

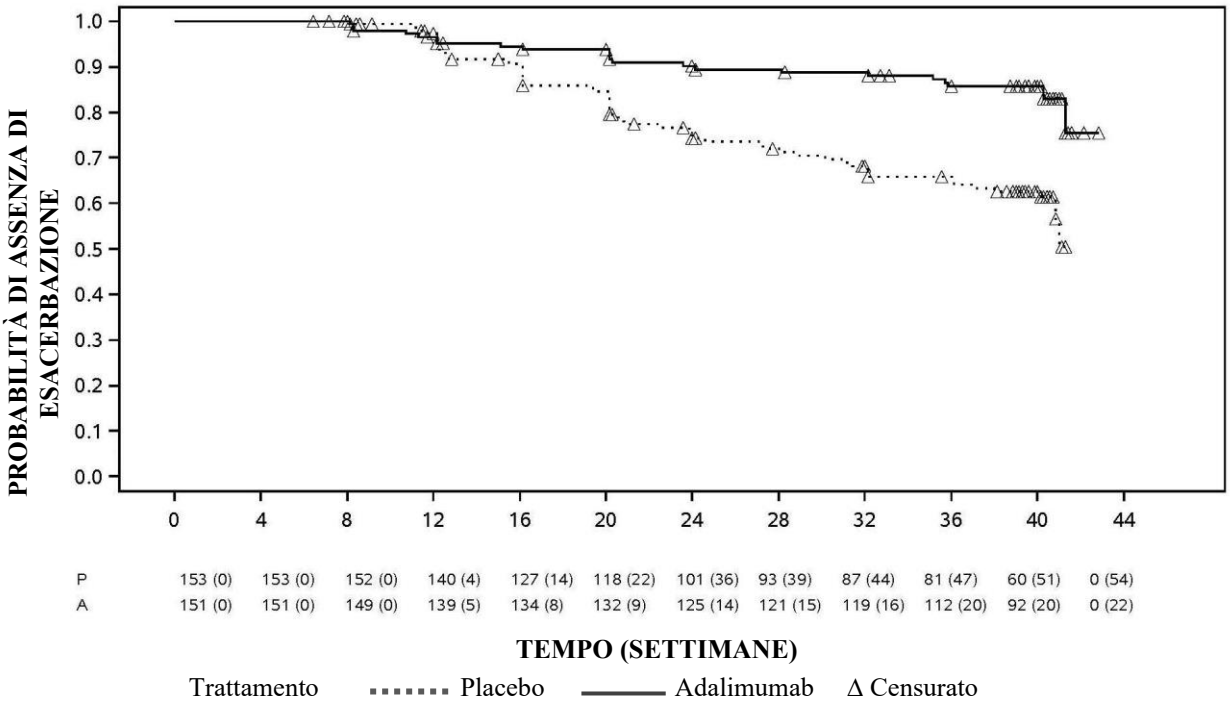
La qualità di vita correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate utilizzando i questionari HAQ-S e il SF-36. Adalimumab ha dimostrato, alla settimana 12, un miglioramento dal basale statisticamente significativo più grande rispetto al placebo nel punteggio dell'HAQ-S totale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

Studio nr-axSpA II

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

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

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



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

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

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

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

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

[a] Valutazione della Società internazionale per la spondiloartrite (*Assessment of SpondyloArthritis international Society)*.
[b] Il basale è definito come basale in aperto, quando i pazienti presentano malattia attiva.
[c] Punteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

[d] L'esacerbazione parziale è definita come ASDAS ≥ 1,3 ma < 2,1 a 2 visite consecutive.
***, ** Statisticamente significativo, rispettivamente, con p <0,001 e <0,01 per tutti i confronti tra adalimumab e placebo.

Artrite psoriasica

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

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

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

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

***p < 0,001 per tutti i confronti tra adalimumab e placebo
*p < 0,05 per tutti i confronti tra adalimumab 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 24ª settimana, durante la fase in doppio cieco quando i pazienti erano trattati con adalimumab o con placebo, ed alla 48ª settimana, quando tutti i pazienti erano trattati con adalimumab in aperto. È stato utilizzato l'Indice Totale di Sharp modificato (mTSS) che includeva le articolazioni distali interfalangee (cioè diverso dall'Indice Totale di Sharp utilizzato per l'artrite reumatoide).

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

Nei pazienti trattati con adalimumab senza progressione del danno radiologico dal basale alla 48ª settimana (n = 102), l'84% ha continuato a non mostrare alcuna progressione del danno radiologico nelle 144 settimane di trattamento. I pazienti trattati con adalimumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità fisica alla 24ª settimana 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 136ª settimana nello studio di estensione in aperto.

Psoriasi

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

Lo studio I sulla psoriasi (REVEAL) ha valutato 1 212 pazienti entro tre periodi di trattamento. Nel corso del periodo A, ai pazienti è stato somministrato placebo o adalimumab ad una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, a settimane alterne, somministrata ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Dopo 16 settimane di terapia, i pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta PASI 75 (in cui il punteggio PASI ha registrato un miglioramento pari ad almeno il 75% del valore al basale) sono stati ammessi al periodo B ed hanno ricevuto una dose di adalimumab pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta ≥ PASI 75 alla 33ª settimana e che erano stati inizialmente randomizzati per la terapia attiva nel corso del periodo A sono stati nuovamente randomizzati nel periodo C a ricevere 40 mg di adalimumab, a settimane alterne, o placebo, per un ulteriore periodo di 19 settimane. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI medio al basale è risultato pari a 18,9 ed il punteggio relativo al Physician's Global Assessment (PGA) è risultato di grado "moderato" nel 53% dei soggetti inclusi, "severo" nel 41% e "molto severo" nel 6%.

Lo studio II sulla psoriasi (CHAMPION) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al metotressato ed al placebo in 271 pazienti. Per un periodo di 16 settimane, i pazienti hanno ricevuto placebo, o MTX con una dose iniziale pari a 7,5 mg successivamente elevata fino alla 12ª settimana e con un massimo di 25 mg, o adalimumab alla dose iniziale di 80 mg seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (a iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale). Non sono disponibili dati che mettano a confronto adalimumab e metotressato oltre le 16 settimane di terapia. Nei pazienti trattati con metotressato che hanno raggiunto una risposta ≥ PASI 50 alla 8ª settimana e/o alla 12ª settimana, 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 adalimumab è stato somministrato per un periodo aggiuntivo di almeno 108 settimane.

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

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

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

[a] La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di center-adjusted rate

[b] p < 0,001, adalimumab versus placebo

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: Guarigione/miglioramento minimale	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

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

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

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

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

Miglioramenti significativi del DLQI (Dermatology Life Quality Index) sono stati dimostrati alla 16[a] settimana a partire dal valore basale rispetto al placebo (studi I e II) ed al MTX (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 12ª e 24ª settimana , rispettivamente.

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

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

Tabella 18. Risultati di efficacia dello Studio Ps IV alla 16ª, 26ª e 52ª settimana

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

[a] $p < 0,001$, adalimumab vs placebo

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

Idrosadenite suppurativa

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

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

Lo Studio HS-II (PIONEER II) ha valutato 326 pazienti con 2 periodi di trattamento. Nel Periodo A, i pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab ad una dose iniziale di 160 mg alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e 40 mg ogni settimana a partire dalla 4ª settimana fino alla 11ª settimana1. Durante lo studio il 19,3% dei pazienti ha continuato la terapia antibiotica orale di base. Dopo 12 settimane di trattamento, i pazienti che avevano ricevuto adalimumab nel Periodo A sono stati randomizzati nel Periodo B ad 1 dei 3 gruppi di trattamento (adalimumab 40 mg ogni settimana, adalimumab 40 mg a settimane alterne o placebo dalla 12ª settimana alla 35ª settimana). I pazienti che erano stati randomizzati al placebo nel Periodo A, sono stati assegnati a ricevere placebo nel Periodo B.

I pazienti che avevano preso parte agli Studi HS-I e HS-II erano idonei a partecipare ad uno studio di estensione in aperto in cui ogni settimana veniva somministrato adalimumab 40 mg. L'esposizione media in tutta la popolazione 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 12ª settimana, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con adalimumab verso placebo ha raggiunto HiSCR. Alla 12ª settimana, 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 adalimumab presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

Tabella 19. Studi HS I e II - Risultati di efficacia a 12 settimane

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

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab versus placebo

[a] Tra tutti i pazienti randomizzati

[b] Tra i pazienti con una valutazione di dolore cutaneo legato all'Idrosadenite Suppurativa (HS) ≥ 3, in base alla Scala di Valutazione Numerica 0 – 10; 0 = nessun dolore cutaneo, 10 = dolore cutaneo più forte che si possa immaginare

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

Miglioramenti maggiori della qualità della vita, definita come stato di salute generale correlato alla patologia cutanea e misurato attraverso il Dermatology Life Quality Index (DLQI; Studi HS-I e HS- II), sono stati dimostrati alla 12ª settimana 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 12ª settimana avevano una risposta almeno parziale ad adalimumab 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla 36ª settimana era superiore nei pazienti che avevano continuato adalimumab ogni settimana rispetto ai pazienti in cui la frequenza di somministrazione era stata ridotta a settimane alterne, o nei quali era stato sospeso il trattamento (vedere tabella 20).

Tabella 20. Percentuale di pazienti[a] che hanno ottenuto HiSCR[b] alla 24ª e 36ª settimana dopo il riassegnamento del trattamento da adalimumab ogni settimana alla 12ª settimana

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

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

Tra i pazienti con una risposta parziale alla 12ª settimana e che hanno ricevuto una terapia settimanale senza interruzione con adalimumab, la percentuale di HiSCR alla 48ª settimana era del 68,3% ed alla 96ª settimana era del 65,1%. Nel trattamento a lungo termine con adalimumab 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 adalimumab alla 12ª settimana, la percentuale di HiSCR 12 settimane dopo la ripresa di adalimumab 40 mg ogni settimana, sono ritornati ai livelli simili a quelli osservati prima della sospensione (56,0%).

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in oltre 1 500 pazienti affetti da malattia di Crohn, da moderatamente a gravemente attiva (Crohn's Disease Activity Index = indice di attività della malattia di Crohn (CDAI) ≥ 220 e ≤ 450) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di amminosalicilati, di corticosteroidi, e/o di agenti immunomodulatori ed il 80% dei pazienti ha continuato ad assumere almeno uno di questi farmaci.

L'induzione della remissione clinica (definita come CDAI < 150) è stata valutata in due studi, studio CD I (CLASSIC I) e studio CD II (GAIN). Nello studio CD I, 299 pazienti mai trattati con anti-TNF sono stati randomizzati ad uno dei quattro gruppi di trattamento; il gruppo trattato con placebo alla settimana 0 e alla 2ª settimana, il gruppo trattato con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 e con 80 mg alla 2ª settimana, il gruppo trattato con 80 mg alla settimana 0 e 40 mg alla 2ª settimana, ed il gruppo trattato con 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla 2ª settimana. Nello studio CD II, 325 dei

pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere 160 mg di adalimumab alla settimana 0 ed 80 mg di adalimumab alla settimana 2 oppure placebo alla settimana 0 ed alla 2ª settimana. 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 adalimumab alla settimana 0 e 40 mg alla 2ª settimana. Alla 4ª settimana, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg a settimane alterne, 40 mg ogni settimana, oppure il placebo; la durata totale dello studio è stata pari a 56 settimane. I pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata (diminuzione dell'indice CDAI ≥ 70) alla 4ª settimana sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla 4ª settimana. È stata consentita una riduzione graduale della dose di corticosteroidi dopo la 8ª settimana.

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	**Adalimumab 80/40 mg N = 75**	**Adalimumab 160/80mg N = 76**	**Placebo N = 166**	**Adalimumab 160/80 mg N = 159**
4ª Settimana					
Remissione clinica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Risposta clinica (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Tutti i valori p rappresentano i confronti a coppie delle percentuali di adalimumab versus 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 8ª settimana 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 4ª settimana, il 58% (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica adeguata ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla 4ª settimana, 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 56ª settimana 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)

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

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

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

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

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

Qualità della vita

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

Colite ulcerosa

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

Nello studio UC-I, 390 pazienti non precedentemente trattati con antagonisti del TNF sono stati randomizzati in modo da assumere placebo alla settimana 0 e alla 2ª settimana, 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg alla 2ª settimana. Dopo la 2ª settimana, i pazienti arruolati in entrambi i bracci con adalimumab hanno assunto 40 mg a settimane alterne. La remissione clinica (definita come punteggio di Mayo ≤ 2 con nessun sotto punteggio > 1) è stata valutata alla 8ª settimana.

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

Nello studio UC-I (rispettivamente 18% vs 9%, p = 0,031) e nello studio UC-II (rispettivamente 17% vs 9%, p = 0,019) i pazienti indotti con 160/80 mg di adalimumab hanno raggiunto la remissione clinica rispetto al placebo alla 8ª settimana in percentuali superiori in modo statisticamente significativo. Nello studio UC-II, tra i pazienti trattati con adalimumab in remissione alla 8ª settimana, 21/41 (51%) erano in remissione alla 52ª settimana.

I risultati globali dello studio di popolazione UC-II sono mostrati nella tabella 23.

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

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

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

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

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 52ª settimana.

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

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 adalimumab sono state valutate in pazienti adulti con uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite, escludendo i pazienti con uveite anteriore isolata, in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (UV I e II). I pazienti hanno ricevuto placebo o adalimumab a una dose iniziale di 80 mg seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da una settimana

dopo la dose iniziale. Erano consentite dosi stabili concomitanti di un immunosoppressore non biologico.

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

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 19[a] settimana.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo all'insuccesso 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 78[a] settimana fino a quando hanno avuto accesso ad adalimumab.

Risposta clinica

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

Tabella 24. Tempo per l'insuccesso del trattamento negli Studi UV I e UV II

Analisi Trattamento	**N**	**Insuccesso N (%)**	**Tempo mediano per l'insuccesso (mesi)**	**HR[a]**	**IC al 95% per l'HR[a]**	**Valore *p*[b]**
Tempo per l'insuccesso del trattamento alla o dopo la 6[a] settimana nello Studio UV I Analisi primaria (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Tempo per l'insuccesso del trattamento alla o dopo la 2[a] settimana nello Studio UV II Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

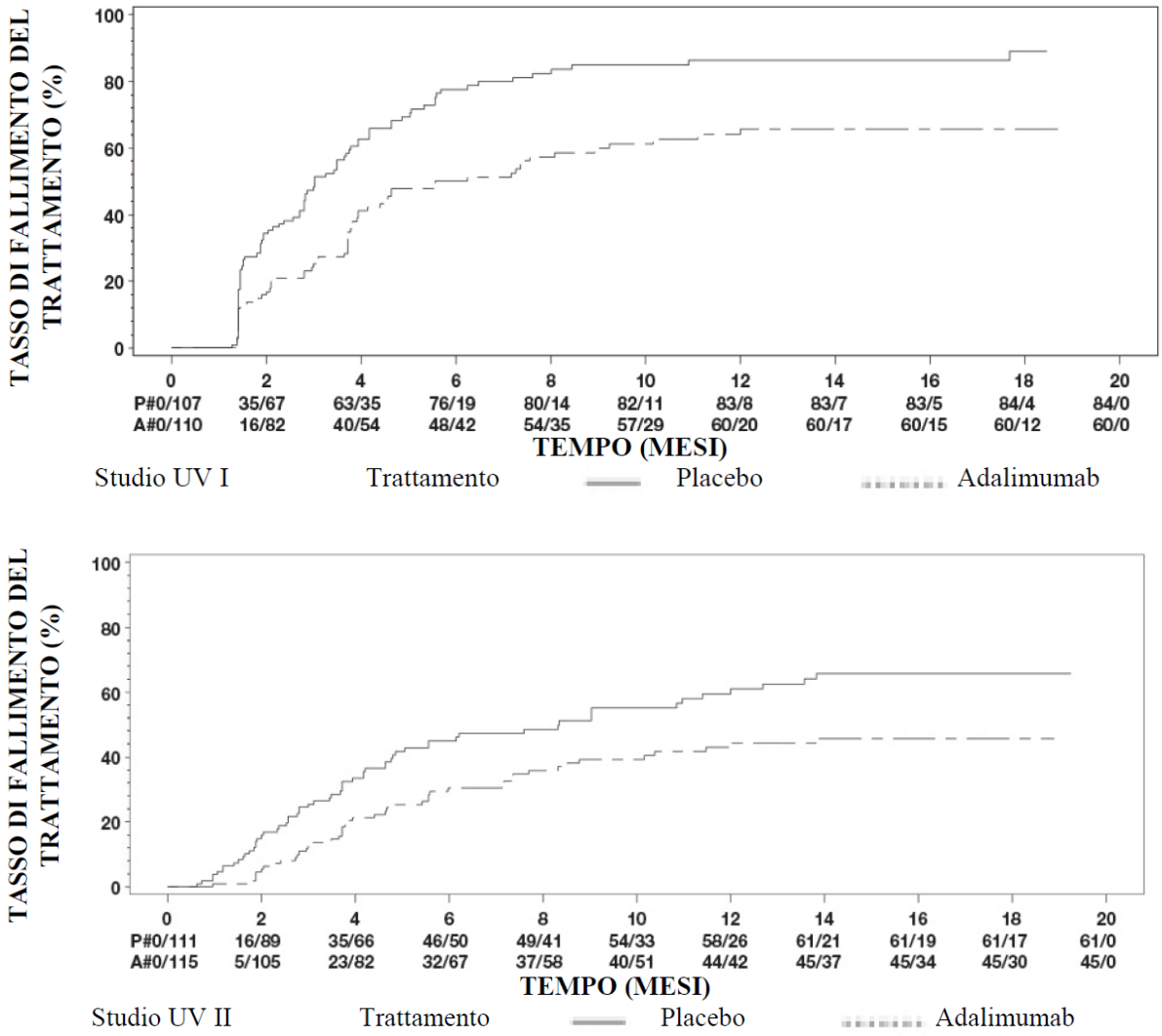
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la 6[a] settimana (Studio UV I) oppure alla o dopo la 2[a] settimana(Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

[a] HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

[b] Valore *P* bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

[c] NV = non valutabile. Meno della metà dei soggetti a rischio ha avuto un evento.

Figura 2. curve di Kaplan-Meier del tempo all'insuccesso del trattamento alla o dopo la 6ª settimana (Studio UV I) o la 2ª settimana (Studio UV II)



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

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

Dei 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 ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dose concomitante di steroidi ≤ 7,5 mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA erano migliorati o mantenuti (deteriorazione < 5 lettere) nell'88,6% degli occhi alla 78ª settimana. I dati oltre la 78ª settimana 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. Adalimumab è stato numericamente favorito per la maggior parte dei punteggi parziali con differenze medie statisticamente significative per la visione generale, il dolore oculare, la visione da vicino, la salute mentale e il punteggio totale nello Studio UV I e per la visione generale e la salute mentale nello Studio UV II. Gli effetti legati alla visione non erano numericamente a favore di adalimumab per la visione del colore nello Studio UV I e per la visione del colore, la visione periferica e la visione da vicino nello Studio UV II.

Immunogenicità

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

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)

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

pJIA I

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli, in 171 bambini (di età compresa tra i 4 ed i 17 anni) affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA). Nel corso della fase di ammissione in aperto (open-label lead in phase = OL LI), i pazienti sono stati stratificati in due gruppi, il gruppo trattato con MTX (metotressato) ed il gruppo non trattato con MTX. I pazienti ammessi nel braccio non trattato con MTX non erano stati mai trattati prima con MTX oppure avevano sospeso la sua assunzione almeno due settimane prima della somministrazione del farmaco in studio. Ai pazienti sono state somministrate dosi costanti di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di prednisone (≤ 0,2 mg/kg/die o un massimo di 10 mg/die). Nel corso della fase OL LI, a tutti i pazienti sono stati somministrati 24 mg/m^2 di adalimumab fino ad una dose massima pari a 40 mg, a settimane alterne per 16 settimane. La distribuzione dei pazienti per età e la dose minima, media e massima somministrata nel corso della fase OL LI sono riportate nella tabella 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 ACR 30 pediatrica alla 16ª settimana possedevano i requisiti necessari per essere ammessi alla randomizzazione della fase dello studio in doppio cieco (Double Blind = DB) ed hanno ricevuto 24 mg/m^2 di adalimumab fino ad un massimo di 40 mg o placebo a settimane alterne per un ulteriore periodo di 32 settimane oppure fino alla riacutizzazione della malattia. I criteri di definizione della riacutizzazione della malattia sono stati definiti in base ad un

peggioramento maggiore o uguale al 30% (≥ 30%) rispetto al valore basale di 3 o più dei 6 criteri principali dell'"ACR Paediatric core", alla presenza di 2 o più articolazioni attive, ed in base ad un miglioramento maggiore del 30% in non più di 1 dei 6 criteri suddetti. Dopo 32 settimane o nel momento in cui si è verificata la riacutizzazione della malattia, i pazienti sono stati ritenuti in possesso dei requisiti necessari per essere ammessi alla fase di estensione in aperto.

Tabella 26. Risposta PedACR 30 nel corso dello studio JIA

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

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

Tra coloro che alla 16ª settimana hanno risposto al trattamento (n = 144), le risposte Ped ACR 30/50/70/90 sono state mantenute per un massimo di sei anni durante la fase OLE nei pazienti a cui è stato somministrato adalimumab nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di 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 adalimumab e MTX rispetto al trattamento con adalimumab somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di adalimumab è raccomandato in associazione al MTX ed in monoterapia nei pazienti per i quali l'uso di MTX sia sconsigliato (vedere paragrafo 4.2).

pJIA II

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2 - < 4 anni 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^2 di superficie corporea (BSA) di adalimumab fino a un massimo di 20 mg a settimane alterne come singola dose per via sottocutanea per almeno 24 settimane. Durante lo studio la maggior parte dei soggetti faceva un uso concomitante di MTX, con alcuni soggetti che riportavano l'uso di corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei (FANS).

Alla 12ª settimana e alla 24ª settimana, 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 12ª settimana e alla 24ª settimana erano, rispettivamente, 90,3%/61,3%/38,7% e 83,3%/73,3%/36,7%. Tra quelli che rispondevano (PedACR 30) alla settimana 24 (n =27 pazienti su 30), le risposte PedACR 30 erano mantenute fino a 60 settimane nei pazienti che ricevevano adalimumab nel corso della fase di estensione in aperto (OLE). In totale, 20 soggetti erano trattati per 60 settimane o oltre.

Artrite correlata a entesite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m^2 di superficie corporea (BSA) di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto (OL), durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m^2 di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg per via sottocutanea a settimane alterne, per altre 192 settimane. L'endpoint primario era la variazione percentuale nel numero di articolazioni con artrite attiva dal valore al basale a quello alla 12ª settimana (gonfiore non dovuto a deformità o articolazioni con perdita di movimento più dolore e/o dolorabilità), ed è stato raggiunto con una diminuzione media percentuale del -62,6% (variazione mediana percentuale -88,9%) nei pazienti del gruppo trattato con adalimumab rispetto al -11,6% (variazione mediana percentuale -50,0%) nei pazienti del gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel numero di articolazioni attive con artrite è stato mantenuto durante il periodo in aperto dello studio fino alla 156ª settimana per 26 dei 31 (84%) pazienti del gruppo trattato con adalimumab che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico 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 adalimumab è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, su 114 pazienti pediatrici a partire dai 4 anni d'età con psoriasi cronica a placche grave (definita da un PGA ≥ 4 o BSA > 20% o BSA > 10% con lesioni molto spesse o PASI ≥ 20 o ≥ 10 con coinvolgimento facciale, genitale o di mani/piedi clinicamente rilevante) inadeguatamente controllata con la terapia topica e l'elioterapia o la fototerapia.

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

Tabella 27. Psoriasi a Placche Pediatrica Risultati relativi all'efficacia alla 16ª settimana

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

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

I pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 75 e un PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima è stato interrotto il trattamento per un massimo di 36 settimane, e sono stati monitorati per la perdita del controllo della malattia (ovvero, un peggioramento della risposta PGA di almeno 2 gradi). I pazienti sono stati quindi ritrattati con adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne per ulteriori 16 settimane, e le percentuali di risposta 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 adalimumab in pazienti adolescenti con HS. L'efficacia di adalimumab nel trattamento di pazienti adolescenti con HS è stata predetta in base all'efficacia dimostrata e al rapporto esposizione-risposta in pazienti adulti con HS ed alla plausibilità 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

Adalimumab è stato testato in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di induzione e di mantenimento con dosi dipendenti dal peso corporeo (< 40 kg o ≥ 40 kg) in 192 soggetti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni (inclusi), con la Malattia di Crohn (MC) di grado da moderato a severo definita da un punteggio dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn Pediatrica (Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) > 30. I soggetti dovevano aver fallito la terapia convenzionale (incluso un corticosteroide e/o un immunomodulatore) per MC. I soggetti, inoltre, potevano aver precedentemente perso la risposta o essere stati intolleranti ad infliximab.

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

Alla 4ª settimana, 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

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

Risultati di efficacia

L'endpoint primario dello studio è stato la remissione clinica alla 26ª settimana, 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

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

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

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

Tabella 30. Studio della Malattia di Crohn Pediatrica - Interruzione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola

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

[1] confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa

[2] La terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la 26ª settimana a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica

[3] definito come chiusura di tutte le fistole che si stavano esaurendo al basale per almeno 2 visite consecutive post-basale

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

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 adalimumab 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 4ª settimana.

Nel periodo di induzione dello studio, 77 pazienti sono stati randomizzati 3:2 per ricevere un trattamento in doppio cieco con adalimumab a una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana, oppure una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0, placebo alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla

4ª settimana e alla 6ª settimana. 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 adalimumab alla dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana.

Alla 8ª settimana, 62 pazienti che avevano dimostrato una risposta clinica come indicato dal Partial Mayo Score (PMS; definito come una diminuzione del PMS ≥ 2 punti e ≥ 30% dal basale) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere un trattamento di mantenimento in doppio cieco con adalimumab 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 8ª settimana), di almeno 2 punti (per i pazienti con PMS da 3 a 4 alla 8ª settimana) 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 12ª settimana 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 ≤ 2 e nessun sottopunteggio individuale > 1) alla 8ª settimana e remissione clinica come indicato dal FMS (Full Mayo Score) (definito come Mayo Score ≤ 2 e nessun sottopunteggio individuale > 1) alla 52ª settimana nei pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica come indicato dal PMS alla 8ª settimana.

I tassi di remissione clinica come indicato dal PMS alla 8ª settimana per i pazienti in ciascuno dei gruppi di induzione in doppio cieco di adalimumab sono mostrati nella tabella 31.

Tabella 31. Remissione clinica in base al PMS a 8 settimane

	Adalimumab[a] Massimo 160 mg alla settimana 0 / Placebo alla 1ª settimana N = 30	**Adalimumab[b, c] Massimo 160 mg alla settimana 0 e alla 1ª settimanaN = 47**
Remissione clinica	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0, placebo alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana
b Adalimumab 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana
c Senza includere la dose di induzione in aperto di adalimumab 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana
Nota 1: entrambi i gruppi di induzione hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla 4ª settimana e alla 6ª settimana
Nota 2: i pazienti con valori mancanti alla 8ª settimana sono stati considerati come non aver raggiunto l'endpoint

Alla 52ª settimana, nei pazienti che avevano ricevuto adalimumab 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 8ª settimana, la risposta clinica come indicato dal FMS (definita come una diminuzione del Mayo Score ≥ 3 punti e ≥ 30% dal basale) nei responder alla 8ª settimana, la guarigione della mucosa come indicato dal FMS (definita come Mayo Score per endoscopia ≤ 1) nei responder alla settimana 8, la remissione clinica

come indicato dal FMS nei soggetti in remissione alla 8ª settimana e la proporzione di soggetti in remissione senza corticosteroidi come indicato dal FMS nei responder alla 8ª settimana (tabella 32).

Tabella 32. Risultati di efficacia a 52 settimane

	Adalimumab[a] Massimo 40 mg a settimane alterne N = 31	**Adalimumab[b] Massimo 40 mg a settimana N = 31**
Remissione clinica nei responder PMS alla 8ª settimana	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Risposta clinica nei responder PMS alla 8ª settimana	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Guarigione della mucosa nei responder PMS alla 8ª settimana	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Remissione clinica nei soggetti in remissione PMS alla 8ª settimana	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remissione senza corticosteroidi nei responder PMS alla 8ª settimana	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana
[c] In pazienti che ricevono corticosteroidi concomitanti al basale
Nota: i pazienti con valori mancanti alla 52ª settimana o che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento di reinduzione o mantenimento sono stati considerati non responder per gli endpoint della 52ª settimana

Ulteriori endpoint di efficacia esplorativi includevano la risposta clinica secondo il PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definita come una diminuzione del PUCAI ≥ 20 punti dal basale) e la remissione clinica come indicato dal PUCAI (definita come PUCAI < 10) alla 8ª settimana e alla 52ª settimana (tabella 33).

Tabella 33. Risultati degli endpoint esplorativi in base al PUCAI

	8ª Settimana	
	Adalimumab[a] Massimo 160 mg alla settimana 0 / Placebo alla 1ª settimana N = 30	**Adalimumab[b,c] Massimo 160 mg alla settimana 0 e alla 1ª settimana 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%)
	52ª Settimana	
	Adalimumab[d] Massimo 40 mg a settimane alterne N = 31	**Adalimumab[e] Massimo 40 mg ogni settimana N = 31**
Remissione clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla 8ª settimana	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Risposta clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla 8ª settimana	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0, placebo alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana
[b] Adalimumab 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

[c] Senza includere la dose di induzione in aperto di adalimumab 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla settimana 0 e alla 1ª settimana e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla 2ª settimana
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) a settimane alterne
[e] Adalimumab 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 4ª settimana e alla 6ª settimana
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 52ª settimana

Dei pazienti trattati con adalimumab 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 52ª settimana.

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 adalimumab.

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

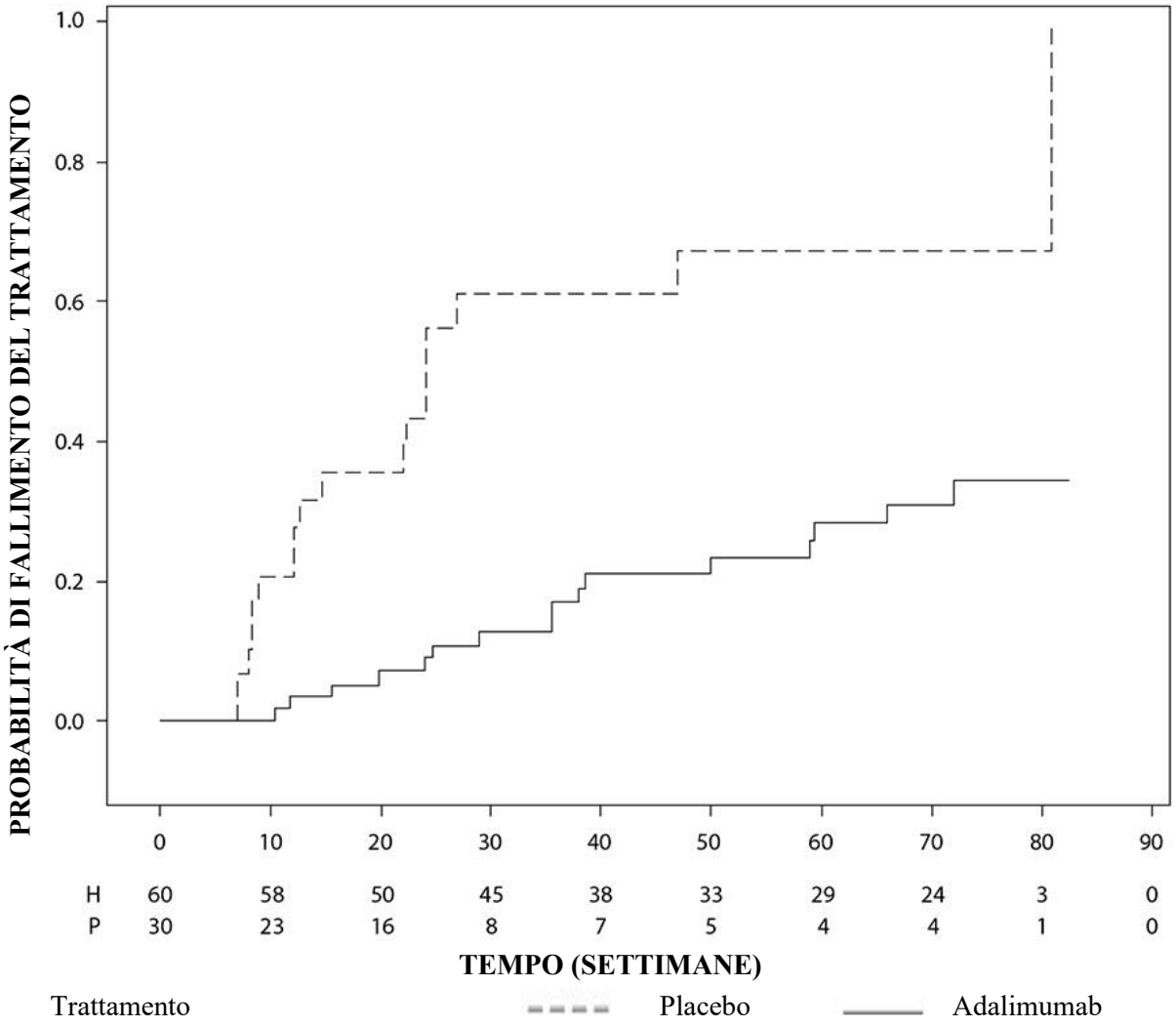
La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai < 18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento 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 all'insuccesso 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 all'insuccesso del trattamento rispetto al placebo (vedere figura 3, P < 0,0001 dal test dei ranghi logaritmici). La mediana del tempo all'insuccesso 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 all'insuccesso del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica



Nota: P = Placebo (Numero a rischio); H = Adalimumab (Numero a rischio).

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 condotti con il prodotto di riferimento dopo una dose sottocutanea unica di 40 mg è stata del 64%. Dopo dosi endovenose singole da 0,25 a 10 mg/kg, le concentrazioni sono state proporzionali alla dose. Dopo dosi di 0,5 mg/kg (~40 mg), la clearance è variata da 11 a 15 mL/ora, il volume di distribuzione (V_{ss}) è variato dai 5 ai 6 litri, e l'emivita media della fase finale è stata di circa due settimane. Le concentrazioni di adalimumab nel liquido sinoviale in diversi pazienti affetti da artrite reumatoide sono variate del 31-96% rispetto a quelle sieriche.

In seguito a somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab ogni due settimane in pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) le concentrazioni minime all'equilibrio sono state in media di circa 5 µg/mL (senza terapia concomitante con metotressato) e 8-9 µg/mL (in associazione 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^2 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 basale 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 24 mg/m^2 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 cosomministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m^2 (massimo 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite correlata a entesite, il valore medio minimo delle concentrazioni sieriche di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla 24ª settimana) sono stati di 8,8 ± 6,6 µg/mL per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 11,8 ± 4,3 µg/mL in cosomministrazione con metotressato.

Dopo somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab a settimane alterne in pazienti adulti con spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica, la concentrazione media (±DS) minima allo stato stazionario alla 68ª settimana 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 adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg alla 2ª settimana ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 7-8 µg/mL alla 2ª settimana e alla 4ª settimana. Le concentrazioni medie all'equilibrio alla 12ª settimana fino alla 36ª settimana 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 correlata a entesite). Lo schema posologico raccomandato per gli adolescenti con HS è di 40 mg a settimane alterne. Dato che l'esposizione ad adalimumab potrebbe essere influenzata dalla massa corporea, gli adolescenti che hanno un peso corporeo maggiore e una risposta inadeguata possono beneficiare della dose raccomandata per gli adulti di 40 mg ogni settimana.

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

Nei pazienti pediatrici con MC di grado da moderato a severo, la dose di induzione di adalimumab in aperto era 160/80 mg o 80/40 mg alle settimane 0 e 2, rispettivamente, a seconda del cut-off del peso corporeo a 40 kg. Alla 4ª settimana, 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 4ª settimana 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 52ª settimana erano 9,5 ± 5,6 µg/mL per il gruppo a dose standard e 3,5 ± 2,2 µg/mL per il gruppo a dose bassa. 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 ad uno settimanale, le concentrazioni sieriche medie (±SD) di adalimumab alla 52ª settimana erano 15,3 ± 11,4 µg/mL (40/20 mg, a settimana) and 6,7 ± 3,5 µg/mL (20/10 mg, a settimana).

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

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 ± 3,28 µg/mL alla 52ª settimana. Per i pazienti che hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana, la concentrazione media di valle (±DS) di adalimumab sierico allo stato stazionario è stata di 15,7 ± 5,60 µg/mL alla 52ª settimana.

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 1ª settimana 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 correlata a 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 ≥ 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 µg/mL (IC al 95%: 1-6 µg/mL).

I rapporti esposizione-risposta tra la concentrazione di adalimumab e l'efficacia in pazienti pediatrici affetti da psoriasi cronica a placche di grado severo sono stati stabiliti per PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza della malattia minima rispettivamente. 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 µg/mL (IC al 95% 0,4-47,6 e 1,9-10,5, rispettivamente).

Eliminazione

Le analisi farmacocinetiche di popolazione, su un campione di più di 1 300 pazienti con AR, hanno evidenziato una tendenza ad un apparente aumento della clearance di adalimumab con l'aumentare del peso corporeo. Dopo correzione per le differenze di peso corporeo, sesso ed età sono risultati avere un effetto minimo sulla clearance di adalimumab. I livelli sierici di adalimumab libero (non legato agli anticorpi anti-adalimumab – AAA) sono stati più bassi nei pazienti con titoli misurabili di AAA.

Compromissione epatica o renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani in base a studi di tossicità sulle dosi singole e multiple 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. Le prove di cancerogenesi e le valutazioni standard sulla fertilità e sulla tossicità postnatale non sono state condotte a causa di mancanza di modelli appropriati per un anticorpo con limitata reattività crociata per il TNF nei roditori e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido L-lattico
Saccarosio
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare la siringa preriempita o la penna preriempita nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,2 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) ed un ago in acciaio inossidabile con cappuccio copriago (elastomero termoplastico).

Confezione da 1 siringa preriempita.

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,4 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) ed un ago in acciaio inossidabile con cappuccio copriago (elastomero termoplastico).

Confezione da 1, 2 o confezione multipla da 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,8 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con uno stantuffo (gomma bromobutilica) ed un ago in acciaio inossidabile con cappuccio copriago (elastomero termoplastico).

Confezione da 1, 2 o confezione multipla da 3 (3 confezioni da 1) siringhe preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

0,4 mL di soluzione iniettabile in penna preriempita per l'uso del paziente contenente una siringa preriempita (vetro di tipo I). La penna è un dispositivo monouso, usa e getta, maneggevole per un'iniezione meccanica. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma sintetica.

Confezione da 1, 2 o confezione multipla da 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

0,8 mL di soluzione iniettabile in penna preriempita per l'uso del paziente contenente una siringa preriempita (vetro di tipo I). La penna è un dispositivo monouso, usa e getta, maneggevole per un'iniezione meccanica. Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma sintetica.

Confezione da 1, 2 o confezione multipla da 3 (3 confezioni da 1) penne preriempite.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1164/010 – 1 confezione

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1164/011 – 1 confezione
EU/1/16/1164/012 – 2 confezioni
EU/1/16/1164/013 – 6 (3×2) confezione multipla

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/16/1164/017 – 1 confezione
EU/1/16/1164/018 – 2 confezioni
EU/1/16/1164/019 – 3 (3×1) confezione multipla

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1164/014 – 1 confezione
EU/1/16/1164/015 – 2 confezioni
EU/1/16/1164/016 – 6 (3×2) confezione multipla

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/16/1164/020 – 1 confezione
EU/1/16/1164/021 – 2 confezioni
EU/1/16/1164/022 – 3 (3×1) confezione multipla

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Marzo 2017
Data del rinnovo più recente: 9 Dicembre 2021

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
Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Stati Uniti

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire, Co Dublin
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
20 mg/0,4 mL
1 siringa preriempita.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 20 mg/0,4 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AMGEVITA 20 mg iniettabile
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,4 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,8 mL
1 siringa preriempita.
2 siringhe preriempite.
4 siringhe preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/002 1 confezione
EU/1/16/1164/003 2 confezioni
EU/1/16/1164/004 4 confezioni

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,8 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (con blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,8 mL
Confezione multipla: 6 (3x2) siringhe preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,8 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,8 mL
2 siringhe preriempite. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,8 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AMGEVITA 40 mg iniettabile
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,8 mL
1 penna preriempita SureClick.
2 penne preriempite SureClick.
4 penne preriempite SureClick.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/006 1 confezione
EU/1/16/1164/007 2 confezioni
EU/1/16/1164/008 4 confezioni

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,8 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (con blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,8 mL
Confezione multipla: 6 (3x2) penne preriempite SureClick.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,8 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,8 mL
2 penne preriempite SureClick. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,8 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AMGEVITA 40 mg iniettabile
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di adalimumab in 0,2 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
20 mg/0,2 mL
1 siringa preriempita.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 20 mg/0,2 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AMGEVITA 20 mg iniettabile
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,4 mL
1 siringa preriempita.
2 siringhe preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/011 1 confezione
EU/1/16/1164/012 2 confezioni

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,4 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (con blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,4 mL
Confezione multipla: 6 (3x2) siringhe preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,4 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,4 mL
2 siringhe preriempite. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/013

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,4 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AMGEVITA 40 mg iniettabile
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,4 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,4 mL
1 penna preriempita SureClick.
2 penne preriempite SureClick.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/014 1 confezione
EU/1/16/1164/015 2 confezioni

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,4 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (con blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,4 mL
Confezione multipla: 6 (3x2) penne preriempite SureClick.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/016

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,4 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
40 mg/0,4 mL
2 penne preriempite SureClick. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/016

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 40 mg/0,4 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AMGEVITA 40 mg iniettabile
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,4 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
80 mg/0,8 mL
1 siringa preriempita.
2 siringhe preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/017 1 confezione
EU/1/16/1164/018 2 confezioni

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 80 mg/0,8 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (con blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
80 mg/0,8 mL
Confezione multipla: 3 (3x1) siringhe preriempite.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/019

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 80 mg/0,8 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
80 mg/0,8 mL
1 siringa preriempita. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/019

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 80 mg/0,8 mL siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AMGEVITA 80 mg iniettabile
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
80 mg/0,8 mL
1 penna preriempita SureClick.
2 penne preriempite SureClick.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/020 1 confezione
EU/1/16/1164/021 2 confezioni

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 80 mg/0,8 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (con blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
80 mg/0,8 mL
Confezione multipla: 3 (3x1) penne preriempite SureClick.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/022

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 80 mg/0,8 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA DELLA PENNA PRERIEMPITA (senza blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
80 mg/0,8 mL
1 penna preriempita SureClick. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

EU/1/16/1164/022

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AMGEVITA 80 mg/0,8 mL penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

AMGEVITA 80 mg iniettabile
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una **Scheda Promemoria per il Paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che ha bisogno di sapere prima della somministrazione di AMGEVITA e durante il trattamento con AMGEVITA. Conservi questa **Scheda Promemoria per il Paziente**.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA
3. Come usare AMGEVITA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMGEVITA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve

AMGEVITA contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo.

AMGEVITA è indicato per il trattamento delle malattie infiammatorie di seguito elencate:
- Artrite reumatoide
- Artrite idiopatica giovanile poliarticolare
- Artrite correlata a entesite
- Spondilite anchilosante
- Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo contenuto in AMGEVITA, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, AMGEVITA diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.

AMGEVITA è usato per trattare l'artrite reumatoide negli adulti. Se soffre di artrite reumatoide di grado da moderato a grave, inizialmente possono essere assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se la risposta a tali farmaci non è soddisfacente, le verrà dato AMGEVITA per trattare l'artrite reumatoide.

AMGEVITA può essere anche utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

AMGEVITA rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Generalmente AMGEVITA è usato con il metotressato. Se il medico decide che il trattamento con metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite correlata a entesite

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l'artrite correlata a entesite sono malattie infiammatorie delle articolazioni che di solito si manifestano per la prima volta durante l'infanzia.

AMGEVITA è usato per trattare l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei pazienti dai 2 anni di età e l'artrite correlata a entesite nei pazienti dai 6 anni di età. Alla diagnosi possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se la risposta a questi farmaci non dovesse essere adeguata, le sarà somministrato AMGEVITA per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell'artrite correlata a entesite.

Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

AMGEVITA è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante, assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è un'infiammazione delle articolazioni associata alla psoriasi.

AMGEVITA è usato per trattare l'artrite psoriasica negli adulti. AMGEVITA rallenta il danno alla cartilagine ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione della cute che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di cute ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal letto dell'unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce ad un aumento della produzione di cellule cutanee.

AMGEVITA è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. AMGEVITA è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini ed adolescenti da 4 a 17 anni per i quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Idrosadenite suppurativa in adulti e adolescenti

L'idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della cute e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (foruncoli) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della cute, come la regione sottomammaria, le ascelle, l'interno cosce, l'inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

AMGEVITA è utilizzato per trattare l'idrosadenite suppurativa negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età. AMGEVITA può ridurre il numero di noduli e di ascessi che lei ha e il dolore che spesso è associato a questa malattia. Inizialmente, potrebbe ricevere altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene a questi medicinali, riceverà AMGEVITA.

Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'infiammazione del tratto digerente.

AMGEVITA è usato per trattare la malattia di Crohn negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se soffre della malattia di Crohn, le verranno prima somministrati altri farmaci. Nel caso in cui lei non risponda in maniera sufficientemente adeguata a questi farmaci, le verrà somministrato AMGEVITA per ridurre segni e sintomi della malattia di Crohn.

Colite ulcerosa negli adulti e nei bambini

La colite ulcerosa è un'infiammazione dell'intestino crasso.

AMGEVITA è usato per trattare la colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se è affetto da colite ulcerosa inizialmente potrebbe assumere altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Uveite non infettiva in adulti e bambini

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio.

AMGEVITA è impiegato per il trattamento di
- Adulti affetti da uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio.
- Bambini dai 2 anni di età con uveite non infettiva cronica con infiammazione che interessa la parte anteriore dell'occhio.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). AMGEVITA agisce riducendo questa infiammazione.

2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA

Non usi AMGEVITA:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- in presenza di un'infezione grave, incluse tubercolosi attiva, sepsi (infezione del sangue) o altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate a un sistema immunitario indebolito) (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.
- in presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare AMGEVITA:

Reazioni allergiche

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso di costrizione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più AMGEVITA e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere rischiose per la vita.

Infezioni

- In caso d'infezione, incluse infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con AMGEVITA. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con AMGEVITA. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è compromessa. Queste infezioni possono essere gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni opportunistiche e sepsi che possono, in rari casi, essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe raccomandare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, prima di iniziare la terapia con AMGEVITA il medico dovrà controllare se lei presenta segni o sintomi di tubercolosi. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua storia medica e appropriati esami clinici (per es. una radiografia del torace e il test alla tubercolina). L'esecuzione e i risultati di tali esami devono essere registrati nella **Scheda Promemoria per il Paziente**. È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi.
- La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento preventivo per la tubercolosi.
- Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre moderata) o di altre infezioni.

Viaggio/infezione ricorrente

- Avvisi il medico se risiede o viaggia in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono endemiche.
- Avvisi il medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico se lei è portatore del virus dell'epatite B (HBV), se ha un'infezione in fase attiva da virus dell'epatite B o se pensa di poter essere a rischio di contrarre il virus dell'epatite B. Il medico la deve testare per l'infezione da virus dell'epatite B. L'assunzione di AMGEVITA può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei soggetti che risultano portatori di questo virus. In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a rischio la vita del paziente.

Età superiore a 65 anni

- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di AMGEVITA. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con AMGEVITA. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Interventi chirurgici o procedure dentistiche

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo AMGEVITA. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Malattia demielinizzante

- Se è affetto o sviluppa malattia demielinizzante come la sclerosi multipla, il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con AMGEVITA. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini contengono forme vive ma indebolite di batteri o virus che causano malattie che possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con AMGEVITA. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di AMGEVITA, si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.
- Se ha assunto AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione che lei ha assunto durante la gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con AMGEVITA, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto problemi di cuore. Se si manifestano nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, fiato corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico. Il medico deciderà se può assumere AMGEVITA.

Febbre, lividi, sanguinamento o aspetto pallido

- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule del sangue sufficiente, tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un sanguinamento. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facili sanguinamenti o aspetto pallido, si rivolga immediatamente al medico. Il medico potrebbe decidere di interrompere la terapia.

Cancro

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, molto raramente si sono manifestati alcuni tipi di cancro. I pazienti affetti da artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare linfoma (un cancro che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un cancro che colpisce il sangue e il midollo osseo).
- Se lei assume AMGEVITA, il rischio di contrarre linfoma, leucemia o altri cancri può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con adalimumab, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con AMGEVITA.
- Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di cancro della cute non melanotico. Se nel corso della terapia, o successivamente ad essa, dovessero comparire nuove lesioni cutanee o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di cancri, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (COPD) trattati con un altro anti-TNF. Se soffre di COPD, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con AMGEVITA può portare alla manifestazione di una sindrome simil-lupoide. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista deve registrare il nome dello stesso ed il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato sulla sua scheda paziente. Lei può prendere nota di questi dettagli in caso le venissero chiesti in futuro.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare AMGEVITA.

- Non dare AMGEVITA a bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età inferiore ai 2 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con psoriasi a placche di età inferiore ai 4 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con malattia di Crohn o colite ulcerosa di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali e AMGEVITA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

AMGEVITA può essere assunto sia con il metotressato che con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale), steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

AMGEVITA non deve essere preso in concomitanza con farmaci contenenti come principio attivo anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di contrarre infezioni gravi. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con AMGEVITA.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- AMGEVITA deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto AMGEVITA durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia, ma che non avevano ricevuto AMGEVITA.
- AMGEVITA può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione.
- É importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario dell'utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per maggiori informazioni sulle vaccinazioni consulti la sezione "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

AMGEVITA può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di AMGEVITA, si possono avere disturbi della visione e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

AMGEVITA contiene sodio

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

3. Come usare AMGEVITA

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

<u>Adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante.</u>

AMGEVITA è iniettato sotto la cute (uso sottocutaneo). In pazienti adulti con artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante e artrite psoriasica, il normale dosaggio è di 40 mg a settimane alterne, somministrato in un'unica dose.

Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con AMGEVITA. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con AMGEVITA, il medico può decidere di prescriverle 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

<u>Bambini, adolescenti e adulti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare</u>

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso compreso tra 10 kg e meno di 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 20 mg a settimane alterne.

Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 40 mg a settimane alterne.

Bambini, adolescenti e adulti con artrite correlata a entesite

Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 20 mg a settimane alterne.

Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 40 mg a settimane alterne.

Adulti con psoriasi a placche

La dose abituale per gli adulti affetti da psoriasi a placche è rappresentata da una dose iniziale pari a 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da una dose pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Lei deve continuare il trattamento con AMGEVITA per il tempo indicato dal medico. In base alla risposta clinica, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti affetti da psoriasi a placche

Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 20 mg, seguita da una dose di 20 mg la settimana seguente. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 40 mg, seguita da una dose di 40 mg la settimana seguente. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

Adulti con idrosadenite suppurativa

La dose abituale per l'idrosadenite suppurativa è una dose iniziale di 160 mg (tramite quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane dopo. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg a settimana o 80 mg a settimane alterne, come prescritto dal medico. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adolescenti con idrosadenite suppurativa di età compresa tra 12 e 17 anni, con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. In caso di risposta inadeguata a 40 mg di AMGEVITA a settimane alterne, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adulti con malattia di Crohn

In caso di malattia di Crohn, la dose abituale è inizialmente di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg a settimane alterne, dopo due settimane. Se è necessario indurre una risposta più

rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (tramite 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 (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi, e successivamente 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con malattia di Crohn

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 40 mg, seguito da 20 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (come due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguito da 40 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 160 mg (come quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o come due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Adulti con colite ulcerosa

Per gli adulti affetti da colite ulcerosa, la dose iniziale abituale di AMGEVITA è pari a 160 mg (tramite quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi, poi 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con colite ulcerosa

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg (tramite una sola iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 40 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 160 mg (tramite quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente la dose abituale è di 80 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 80 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Adulti con uveite non infettiva

Per gli adulti con uveite non infettiva, la dose abituale è una dose iniziale di 80 mg, (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare ad iniettarsi AMGEVITA per tutto il tempo indicato dal medico.

Nell'uveite non infettiva, i corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con AMGEVITA. AMGEVITA può anche essere somministrato in monoterapia.

Bambini e adolescenti con uveite cronica non infettiva a partire da 2 anni di età

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni e con peso inferiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 20 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 40 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

Modo e via di somministrazione

AMGEVITA è somministrato per iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare AMGEVITA sono fornite nel paragrafo "Istruzioni per l'uso".

Se usa più AMGEVITA di quanto deve

Se accidentalmente inietta AMGEVITA più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco. Conservi sempre la scatola di questo medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare AMGEVITA

Se dimentica di fare un'iniezione, deve iniettarsi la dose successiva di AMGEVITA non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

Se interrompe il trattamento con AMGEVITA

La decisione di interrompere l'uso di AMGEVITA deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta in forma da lieve a moderata.

Tuttavia, alcuni possono essere gravi e richiedere un trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di AMGEVITA.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti segni di reazione allergica o di insufficienza cardiaca:
- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica;
- gonfiore di viso, mani e piedi;
- difficoltà nella respirazione, difficoltà ad inghiottire;
- respiro affannoso sotto sforzo o in posizione sdraiata o gonfiore dei piedi.

Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:
- segni di infezione come febbre, sensazione di star male, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare;
- stanchezza o debolezza;
- tosse;
- formicolio;
- torpore;
- visione doppia;
- debolezza delle braccia o gambe;
- segni di cancro della pelle come una protuberanza o piaga che non guarisce;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema ematico (sangue), come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamenti, pallore.

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con adalimumab.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- reazioni nella sede di iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, infezione sinusale e infezione polmonare);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore muscoloscheletrico.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza);
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite);
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster);
- infezioni dell'orecchio;
- infezioni orali (tra cui infezioni dentarie ed herpes labiale);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezione delle vie urinarie;
- infezioni micotiche;
- infezioni articolari;
- tumori benigni;
- cancro della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- sbalzi diumore (tra cui depressione);
- ansia;
- difficoltà a dormire;
- disturbi della sensibilità come formicolio, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore dorso-lombare e dolore alle gambe);
- disturbi della visione;

- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di capogiro o stanza che ruota);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- rossore;
- ematoma;
- tosse;
- asma;
- respiro affannoso;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, stomaco gonfio, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome sicca (tra cui occhi secchi e bocca secca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- lividi;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede;
- sudorazione aumentata;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nell'urina;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema;
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di lividi;
- difficoltà di cicatrizzazione.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- infezioni opportunistiche (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si manifestano quando si abbassano le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- cancro, tra cui cancro che colpisce il sistema linfatico (linfoma) e melanoma (cancro della cute);
- disturbi del sistema immunitario che potrebbero colpire polmoni, cute e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia;
- ictus;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come battiti saltati;
- problemi al cuore che possono causare respiro affannoso o gonfiore alle caviglie;
- attacco cardiaco;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattie polmonari che provocano respiro affannoso (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone);
- versamento della pleura (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà di deglutizione;
- edema facciale;

- infiammazione della cistifellea, calcoli della cistifellea;
- fegato grasso;
- sudorazioni notturne;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione di cute, cuore, polmone, articolazioni e di altri organi);
- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazioni.

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)
- leucemia (cancro del sangue del midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- patologie neurologiche (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré che può causare debolezza muscolare, sensazioni anomale, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo);
- arresto cardiaco;
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone);
- perforazione intestinale (foro nella parete dell'intestino);
- epatite (infiammazione del fegato);
- riattivazione dell'epatite B;
- epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal proprio sistema immunitario);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle);
- sindrome di Stevens-Johnson (reazione rischiosa per la vita con sintomi simil-influenzali ed eruzione cutanea con vescicole);
- edema facciale associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria);
- sindrome simil-lupoide;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro cancro del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- sarcoma di Kaposi, una rara forma di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle;
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare);
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti l'aumento di peso è stato basso).

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con adalimumab possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi bassa;
- conta dei globuli rossi bassa;
- lipidi nel sangue aumentati;
- enzimi epatici aumentati.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi aumentata;
- conta delle piastrine ridotta;
- acido urico nel sangue aumentato;
- sodio nel sangue anormale;

- calcio nel sangue diminuito;
- fosfato nel sangue diminuito;
- zuccheri nel sangue aumentati;
- latticodeidrogenasi nel sangue aumentata;
- autoanticorpi presenti nel sangue;
- potassio nel sangue diminuito.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- bilirubina nel sangue elevata (esame epatico del sangue).

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)
- conta di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine bassa.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AMGEVITA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta/blister e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola siringa preriempita di AMGEVITA può essere conservata a temperature fino ad un massimo di 25°C per un periodo massimo di 14 giorni. La siringa preriempita deve essere protetta dalla luce e deve essere gettata via se non usata entro il periodo di 14 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AMGEVITA
- Il principio attivo è adalimumab. Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione o 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.
- Gli altri eccipienti sono acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di AMGEVITA e contenuto della confezione

AMGEVITA è una soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita monouso da 20 mg (con uno stantuffo giallo).
Ogni confezione contiene 1, 2, 4 o 6 siringhe preriempite monouso da 40 mg (con uno stantuffo blu).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

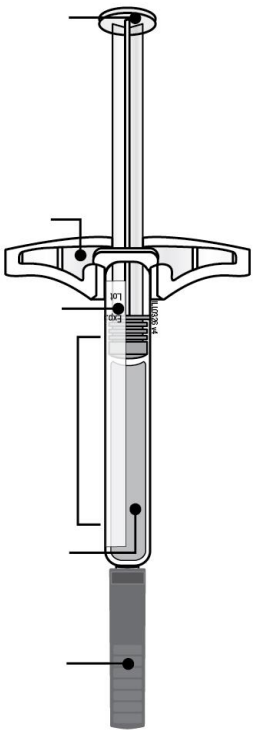
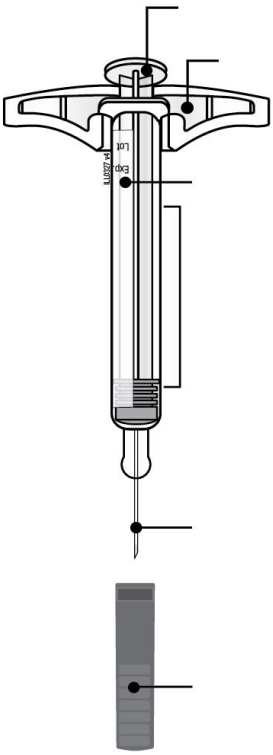
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

Istruzioni per l’uso:
AMGEVITA, siringa preriempita monouso
Per uso sottocutaneo

Guida alle parti

Prima dell’uso	**Dopo l’uso**
Stantuffo Flangia Etichetta e data di scadenza Corpo della siringa Medicinale Cappuccio dell’ago inserito 	Stantuffo usato Flangia Etichetta e data di scadenza Corpo della siringa usato Ago usato Cappuccio dell’ago disinserito 

Importante: L’ago è all’interno

Importante

Prima di usare una siringa preriempita di AMGEVITA, leggere queste informazioni:

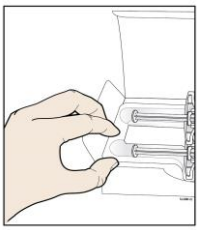
Utilizzo delle siringhe preriempite di AMGEVITA

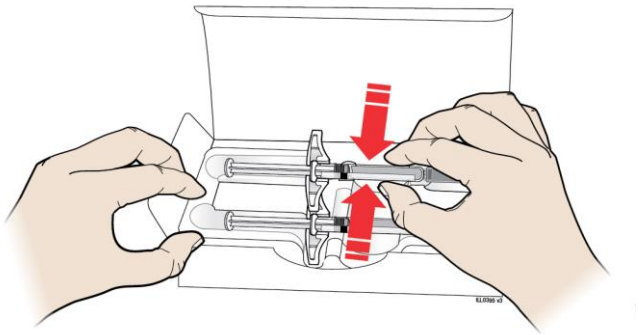
- È importante non cercare di eseguire autonomamente l'iniezione senza che lei o la persona che la assiste siate stati prima addestrati.
- **Non utilizzare** una siringa preriempita di AMGEVITA se è caduta su una superficie rigida. Alcune parti della siringa preriempita di AMGEVITA potrebbero essersi rotte anche se il danno non le è visibile. Usare una siringa preriempita di AMGEVITA nuova.

Passaggio 1: Preparazione

A.	Togliere dalla confezione il numero di siringhe preriempite di AMGEVITA di cui necessita.

Per togliere la siringa dal vassoio afferrarla dal corpo.





Afferrare Qui

Mentre si estrae la siringa, tenere fermo il bordo del vassoio con l'indice o il pollice.

Riporre la scatola con le siringhe inutilizzate in frigorifero.

Per motivi di sicurezza:

- **Non** afferrare lo stantuffo.
- **Non** afferrare il cappuccio dell'ago.
- **Non** togliere il cappuccio dell'ago fino a quando non si è pronti a praticare l'iniezione.
- **Non** rimuovere la flangia. È parte integrante della siringa.

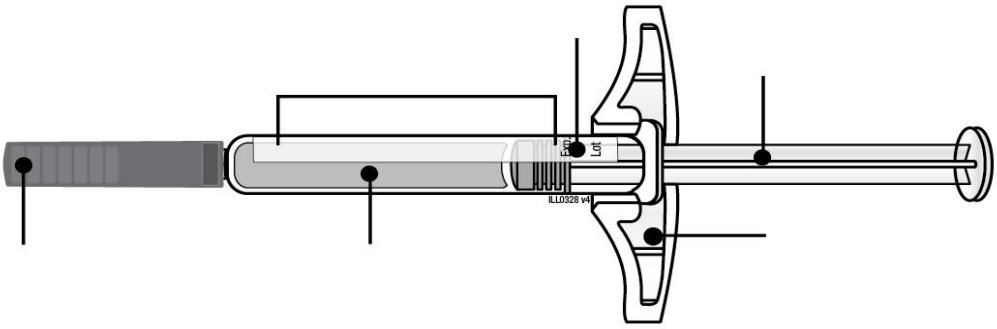
Per un'iniezione più confortevole, lasciare la siringa a temperatura ambiente per **15-30** minuti prima di praticare l'iniezione.

- **Non** rimettere la siringa in frigorifero una volta che ha raggiunto la temperatura ambiente.
- **Non** cercare di scaldare la siringa utilizzando fonti di calore come acqua calda o forno a microonde.
- **Non** esporre la siringa alla luce diretta del sole.
- **Non** agitare mai la siringa.

Importante: Afferrare sempre la siringa preriempita dal corpo della siringa.

B.	Ispezionare la siringa preriempita di AMGEVITA.

Corpo della siringa | Data di scadenza sull'etichetta | Stantuffo



Cappuccio dell'ago inserito | Medicinale | Flangia

Afferrare sempre la siringa dal corpo della siringa.

Assicurarsi che il medicinale nella siringa sia da limpido ed incolore a leggermente giallo.

- **Non** usare la siringa se:
  - Il medicinale è torbido o di colore alterato o contiene frammenti o particelle.
  - Una qualsiasi parte è crepata o rotta.
  - Il cappuccio dell'ago è mancante o non è saldamente fissato.
  - La data di scadenza indicata sull'etichetta è stata superata.

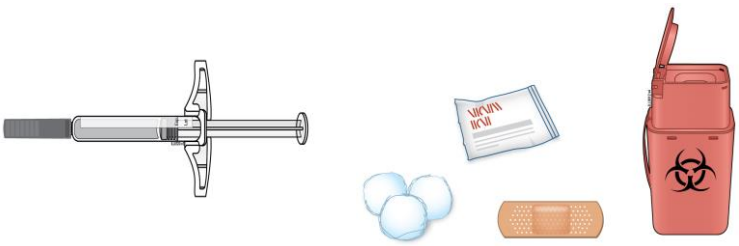
In tutti i casi, usare una nuova siringa.

C.	Radunare tutto il necessario per eseguire l'iniezione/le iniezioni.

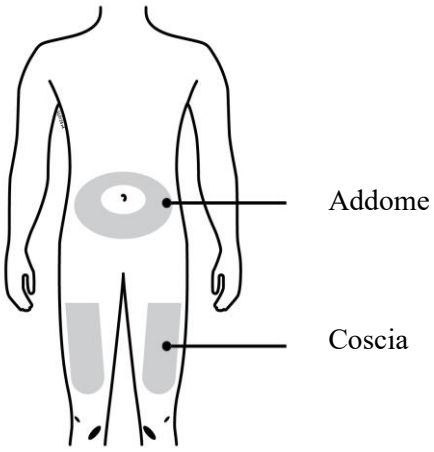
Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.
Su una superficie pulita e ben illuminata, posizionare una siringa preriempita nuova.

Altri articoli necessari, ma non inclusi nella confezione:

- Batuffoli imbevuti di alcool
- Batuffoli di cotone o garze
- Cerotto
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti



D.	Preparazione e pulizia del sito o dei siti d'iniezione.



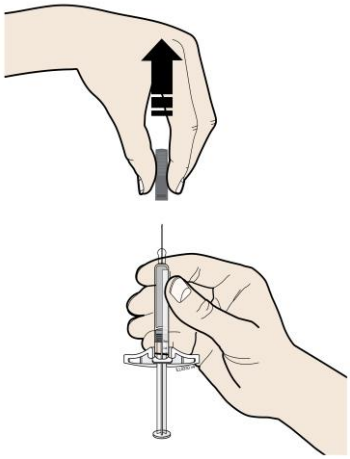
Lei può utilizzare:

- La coscia
- L'addome, ad eccezione dell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico

Pulire la sede di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la pelle.

- **Non** toccare più l'area disinfettata prima di eseguire l'iniezione.
- Se fosse necessario utilizzare la stessa sede di iniezione, assicurarsi di non praticare l'iniezione nello stesso punto della volta precedente.
  - **Non** eseguire l'iniezione in aree in cui la cute è sensibile o sono presenti lividi, rossori o indurimenti. Evitare di praticare l'iniezione in aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.
- In caso di psoriasi, evitare di praticare l'iniezione direttamente nella parte di pelle rialzata, spessa, arrossata o squamosa o su una lesione.

Passaggio 2: Preparazione per l’iniezione	
E.	Quando si è pronti per praticare l’iniezione, estrarre in modo deciso il cappuccio dell’ago tenendolo lontano dal corpo.

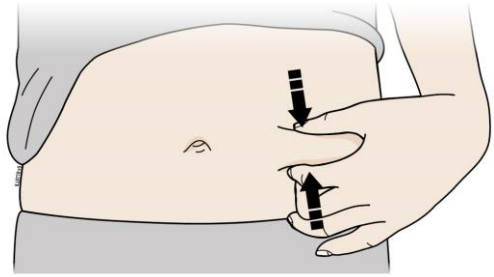


È normale notare la presenza di una goccia di liquido sull’estremità dell’ago.

- **Non** ruotare o piegare il cappuccio dell’ago.
- **Non** rimettere il cappuccio dell’ago sulla siringa.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell’ago dalla siringa fino a quando non si è pronti a praticare l’iniezione.

Importante: Gettare il cappuccio dell’ago nel contenitore fornito per lo smaltimento di oggetti taglienti.

F.	Formare una plica cutanea per creare una superficie di iniezione sicura.

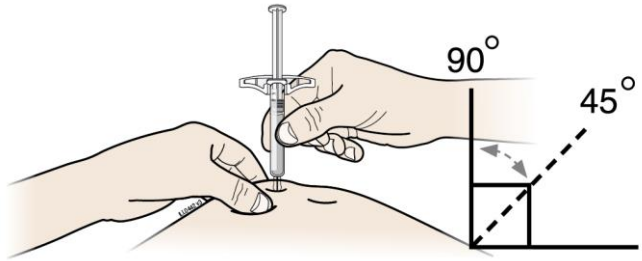


Afferrare saldamente una parte di pelle con il pollice e le altre dita formando una plica larga circa 5 centimetri.

Importante: Tenere la plica di pelle saldamente durante l’iniezione.

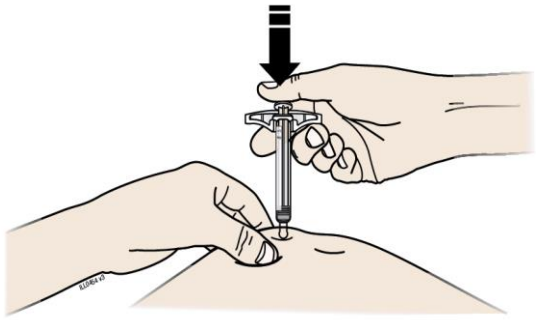
Passaggio 3: Iniezione

G.	Tenere la plica. Con il cappuccio dell'ago disinserito, inserire la siringa nella pelle con un'inclinazione da 45 a 90 gradi.

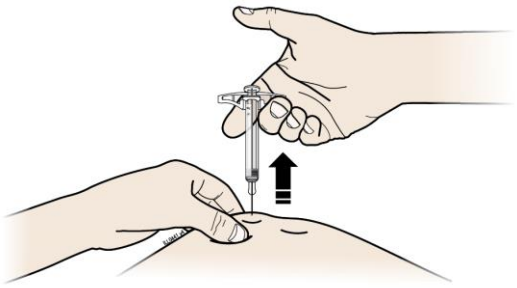


Durante l'inserimento dell'ago, **non** tenere il dito sullo stantuffo.

H.	Premere lo stantuffo fino in fondo esercitando una pressione lenta e costante finché non si muove più.



I.	Una volta terminato, rilasciare il pollice dallo stantuffo ed estrarre delicatamente la siringa dalla pelle.



Passaggio 4: Procedure finali

J.	Gettare la siringa usata ed il cappuccio dell’ago.

- **Non** riutilizzare la siringa usata.
- **Non** utilizzare eventuali residui di medicinale presenti nella siringa usata.
- Riporre la siringa di AMGEVITA in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti subito dopo l’uso. **Non** gettare (smaltire) la siringa nei rifiuti domestici.
- Discutere con il medico o il farmacista dei metodi adeguati di smaltimento. Potrebbero infatti esistere apposite linee guida locali.
- **Non** riciclare la siringa o il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti e non gettarli nei rifiuti domestici.

Importante: Tenere sempre il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

K.	Esaminare il sito d’iniezione.

Se si nota la presenza di sangue, tenervi premuto sopra un batuffolo di cotone o una garza. **Non** strofinare il sito d’iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una **Scheda Promemoria per il Paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che ha bisogno di sapere prima della somministrazione di AMGEVITA e durante il trattamento con AMGEVITA. Conservi questa **Scheda Promemoria per il Paziente**.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA
3. Come usare AMGEVITA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMGEVITA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve

AMGEVITA contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo.

AMGEVITA è indicato per il trattamento delle malattie infiammatorie di seguito elencate:
- Artrite reumatoide
- Artrite idiopatica giovanile poliarticolare
- Artrite correlata a entesite
- Spondilite anchilosante
- Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo contenuto in AMGEVITA, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, AMGEVITA diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.

AMGEVITA è usato per trattare l'artrite reumatoide negli adulti. Se soffre di artrite reumatoide di grado da moderato a grave, inizialmente possono essere assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se la risposta a tali farmaci non è soddisfacente, le verrà dato AMGEVITA per trattare l'artrite reumatoide.

AMGEVITA può essere anche utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

AMGEVITA rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Generalmente AMGEVITA è usato con il metotressato. Se il medico decide che il trattamento con metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite correlata a entesite

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l'artrite correlata a entesite sono malattie infiammatorie delle articolazioni che di solito si manifestano per la prima volta durante l'infanzia.

AMGEVITA è usato per trattare l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare in pazienti dai 2 anni di età e l'artrite correlata a entesite in pazienti dai 6 anni di età. Alla diagnosi possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se la risposta a questi farmaci non dovesse essere adeguata, le sarà somministrato AMGEVITA per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell'artrite correlata a entesite.

Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

AMGEVITA è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante, assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è un'infiammazione delle articolazioni associata alla psoriasi.

AMGEVITA è usato per trattare l'artrite psoriasica negli adulti. AMGEVITA rallenta il danno alla cartilagine ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione della cute che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di cute ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal letto dell'unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce ad un aumento della produzione di cellule cutanee.

AMGEVITA è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. AMGEVITA è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini e adolescenti da 4 a 17 anni per i quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Idrosadenite suppurativa in adulti e adolescenti

L'idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della cute e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (foruncoli) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della cute, come la regione sottomammaria, le ascelle, l'interno cosce, l'inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

AMGEVITA è utilizzato per trattare l'idrosadenite suppurativa negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età. AMGEVITA può ridurre il numero di noduli e di ascessi che lei ha e il dolore che spesso è associato a questa malattia. Inizialmente, potrebbe ricevere altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene a questi medicinali, riceverà AMGEVITA.

Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'infiammazione del tratto digerente.

AMGEVITA è usato per trattare la malattia di Crohn negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se soffre della malattia di Crohn, le verranno prima somministrati altri farmaci. Nel caso in cui lei non risponda in maniera sufficientemente adeguata a questi farmaci, le verrà somministrato AMGEVITA per ridurre segni e sintomi della malattia di Crohn.

Colite ulcerosa negli adulti e nei bambini

La colite ulcerosa è un'infiammazione dell'intestino crasso.

AMGEVITA è usato per trattare la colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se è affetto da colite ulcerosa inizialmente potrebbe assumere altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Uveite non infettiva negli adulti e nei bambini

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio.

AMGEVITA è impiegato per il trattamento di
- Adulti affetti da uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio.
- Bambini dai 2 anni di età con uveite non infettiva cronica con infiammazione che interessa la parte anteriore dell'occhio.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). AMGEVITA agisce riducendo questa infiammazione.

2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA

Non usi AMGEVITA:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- in presenza di un'infezione grave, incluse tubercolosi attiva, sepsi (infezione del sangue) o altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate a un sistema immunitario indebolito) (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.
- in presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare AMGEVITA:

Reazioni allergiche

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso di costrizione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più AMGEVITA e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere rischiose per la vita.

Infezioni

- In caso d'infezione, incluse infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con AMGEVITA. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con AMGEVITA. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è compromessa. Queste infezioni possono essere gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni opportunistiche e sepsi che possono, in rari casi, essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe raccomandare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, prima di iniziare la terapia con AMGEVITA il medico dovrà controllare se lei presenta segni o sintomi di tubercolosi. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua storia medica e appropriati esami clinici (per es. una radiografia del torace e il test della tubercolina). L'esecuzione e i risultati di tali esami devono essere registrati nella **Scheda Promemoria per il Paziente**. È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi.
- La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento preventivo per la tubercolosi.
- Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre moderata) o di altre infezioni.

Viaggio/infezione ricorrente

- Avvisi il medico se risiede o viaggia in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono endemiche.
- Avvisi il medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico se lei è portatore del virus dell'epatite B (HBV), se ha un'infezione in fase attiva da virus dell'epatite B o se pensa di poter essere a rischio di contrarre il virus dell'epatite B. Il medico la deve testare per l'infezione da virus dell'epatite B. L'assunzione di AMGEVITA può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei soggetti che risultano portatori di questo virus. In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a rischio la vita del paziente.

Età superiore a 65 anni

- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di AMGEVITA. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con AMGEVITA. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Intervento chirurgico o procedure dentistiche

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo AMGEVITA. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Malattia demielinizzante

- Se è affetto o sviluppa malattia demielinizzante come la sclerosi multipla, il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con AMGEVITA. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini contengono forme vive ma indebolite di batteri o virus che causano malattie che possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con AMGEVITA. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di AMGEVITA, si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.
- Se ha assunto AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione che lei ha assunto durante la gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con AMGEVITA, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto problemi di cuore. Se si manifestano nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, fiato corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico. Il medico deciderà se può assumere AMGEVITA.

Febbre, lividi, sanguinamento oaspetto pallido

- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule del sangue sufficiente, tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un sanguinamento. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facilisanguinamenti o aspetto pallido, si rivolga immediatamente al medico. Quest'ultimo potrebbe decidere di interrompere la terapia.

Cancro

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, molto raramente si sono manifestati alcuni tipi di cancro. I pazienti affetti da artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di svilupparelinfoma (un cancro che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un cancro che colpisce il sangue e il midollo osseo).
- Se lei assume AMGEVITA, il rischio di contrarre linfoma, leucemia o altri cancri può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con adalimumab, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con AMGEVITA.
- Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di cancro della cute non melanotico. Se nel corso della terapia o successivamente ad essa, dovessero comparire nuove lesioni cutanee o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di cancri, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (COPD) trattati con un altro anti-TNF. Se soffre di COPD, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con AMGEVITA può portare alla manifestazione di una sindrome simil-lupoide. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista deve registrare il nome dello stesso ed il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato sulla sua scheda paziente. Lei può prendere nota di questi dettagli in caso le venissero chiesti in futuro.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare AMGEVITA.

- Non dare AMGEVITA a bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età inferiore ai 2 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con psoriasi a placche di età inferiore ai 4 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con malattia di Crohn o colite ulcerosa di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali e AMGEVITA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

AMGEVITA può essere assunto sia con il metotressato che con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale), steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

AMGEVITA non deve essere preso in concomitanza con farmaci contenenti come principio attivo anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di contrarre infezioni gravi. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con AMGEVITA.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- AMGEVITA deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto AMGEVITA durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia, ma che non avevano ricevuto AMGEVITA.
- AMGEVITA può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione.
- É importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario dell'utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per maggiori informazioni sulle vaccinazioni consulti la sezione "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

AMGEVITA può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di AMGEVITA, si possono avere disturbi della visione e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

AMGEVITA contiene sodio

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

3. Come usare AMGEVITA

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

<u>Adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante</u>

AMGEVITA è iniettato sotto la cute (uso sottocutaneo). In pazienti adulti con artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante e artrite psoriasica, il normale dosaggio è di 40 mg a settimane alterne, somministrato in un'unica dose.

Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con AMGEVITA. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con AMGEVITA, il medico può decidere di prescriverle 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

<u>Bambini, adolescenti e adulti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare</u>

Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 40 mg a settimane alterne.

Bambini, adolescenti e adulti con artrite correlata a entesite

Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 40 mg a settimane alterne.

Adulti con psoriasi a placche

La dose abituale per gli adulti affetti da psoriasi a placche è rappresentata da una dose iniziale pari a 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da una dose pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Lei deve continuare il trattamento con AMGEVITA per il tempo indicato dal medico. In base alla risposta clinica, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti affetti da psoriasi a placche

Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 40 mg, seguita da una dose di 40 mg la settimana seguente. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

Adulti con idrosadenite suppurativa

La dose abituale per l'idrosadenite suppurativa è una dose iniziale di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane dopo. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg a settimana o 80 mg a settimane alterne, come prescritto dal medico. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adolescenti con idrosadenite suppurativa di età compresa tra 12 e 17 anni, con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. In caso di risposta inadeguata a 40 mg di AMGEVITA a settimane alterne, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adulti con malattia di Crohn

In caso di malattia di Crohn, la dose abituale è inizialmente di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguiti da 40 mg a settimane alterne, due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (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 (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi, e successivamente 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con malattia di Crohn

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 40 mg seguito da 20 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (come due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

La penna preriempita da 40 mg non può essere usata per dispensare la dose da 20 mg. Una *siringa* preriempita da 20 mg di AMGEVITA è tuttavia disponibile per la dose da 20 mg.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguito da 40 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 160 mg (come quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o come due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Adulti con colite ulcerosa

Per gli adulti affetti da colite ulcerosa, la dose iniziale abituale di AMGEVITA è pari a 160 mg (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 (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi, 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con colite ulcerosa

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg (tramite una sola iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 40 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 160 mg (tramite quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente la dose abituale è di 80 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 80 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Adulti con uveite non infettiva

Per gli adulti affetti da uveite non infettiva, la dose abituale è una dose iniziale pari a 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare ad iniettarsi AMGEVITA per tutto il tempo indicato dal medico.

Nell'uveite non infettiva, i corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con AMGEVITA. AMGEVITA può anche essere somministrato in monoterapia.

Bambini e adolescenti con uveite cronica non infettiva a partire da 2 anni di età

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni e con peso inferiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 20 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

La penna preriempita da 40 mg non può essere utilizzata per la dose da 20 mg. Una *siringa* preriempita di AMGEVITA da 20 mg è tuttavia disponibile per la dose da 20 mg.

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 40 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

Modo e via di somministrazione

AMGEVITA è somministrato per iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare AMGEVITA sono fornite nel paragrafo "Istruzioni per l'uso".

Se usa più AMGEVITA di quanto deve

Se accidentalmente inietta AMGEVITA più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco. Conservi sempre la scatola di questo medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare AMGEVITA

Se dimentica di fare un'iniezione, deve iniettarsi la dose successiva di AMGEVITA non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

Se interrompe il trattamento con AMGEVITA

La decisione di interrompere l'uso di AMGEVITA deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta in forma da lieve a moderata. Tuttavia, alcuni possono essere gravi e richiedere un trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di AMGEVITA.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti segni di reazione allergica o di insufficienza cardiaca:
- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica;
- gonfiore di viso, mani e piedi;

- difficoltà nella respirazione, difficoltà ad inghiottire;
- respiro affannoso sotto sforzo o in posizione sdraiata o gonfiore dei piedi.

Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:
- segni di infezione come febbre, sensazione di star male, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare;
- stanchezza o debolezza;
- tosse;
- formicolio;
- torpore;
- visione doppia;
- debolezza di braccia o gambe;
- segni di cancro della cute come una protuberanza o piaga che non guarisce;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema ematico (sangue), come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamenti, pallore.

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con adalimumab.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- reazioni nella sede di iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, infezione sinusale e infezione polmonare);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore muscoloscheletrico.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza);
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite);
- infezioni della cute (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster);
- infezioni dell'orecchio;
- infezioni orali (tra cui infezioni dentarie ed herpes labiale);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezione delle vie urinarie;
- infezione micotica;
- infezioni articolari;
- tumori benigni;
- cancro della cute;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- sbalzi di umore (tra cui depressione);
- ansia;
- difficoltà a dormire;
- disturbi della sensibilità come formicolio, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore dorso-lombare e dolore alle gambe);
- disturbi della visione;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di capogiro o stanza che ruota);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- rossore;
- ematoma;

- tosse;
- asma;
- respiro affannoso;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, stomaco gonfio, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome sicca (tra cui occhi secchi e bocca secca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- lividi;
- infiammazione della cute (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede;
- sudorazione aumentata;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nell'urina;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema;
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamenti o di lividi;
- difficoltà di cicatrizzazione.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- infezioni opportunistiche (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si manifestano quando si abbassano le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- cancro, tra cui cancro che colpisce il sistema linfatico (linfoma) e melanoma (cancro della cute);
- disturbi del sistema immunitario che potrebbero colpire polmoni, cute e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia;
- ictus;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come battiti saltati;
- problemi al cuore che possono causare respiro affannoso o gonfiore alle caviglie;
- attacco cardiaco;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattie polmonari che provocano respiro affannoso (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone);
- versamento della pleura (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà di deglutizione;
- edema facciale;
- infiammazione della cistifellea, calcoli della cistifellea;
- fegato grasso;
- sudorazioni notturne;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione di cute, cuore, polmone, articolazioni e di altri organi);

- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazioni.

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)
- leucemia (cancro del sangue del midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- patologie neurologiche (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré che può causare debolezza muscolare, sensazioni anomale, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo);
- arresto cardiaco;
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone);
- perforazione intestinale (foro nella parete dell'intestino);
- epatite (infiammazione del fegato);
- riattivazione dell'epatite B;
- epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal proprio sistema immunitario);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle);
- sindrome di Stevens-Johnson (reazione rischiosa per la vita con sintomi simil-influenzali ed eruzione cutanea con vescicole);
- edema facciale associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria);
- sindrome simil-lupoide;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro cancro del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- sarcoma di Kaposi, una rara forma di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle;
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare);
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti, l'aumento di peso è stato basso).

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con adalimumab possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi bassa;
- conta dei globuli rossi bassa;
- lipidi nel sangue aumentati;
- enzimi epatici aumentati.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi aumentata;
- conta delle piastrine ridotta;
- acido urico nel sangue aumentato;
- sodio nel sangue anormale;
- calcio nel sangue diminuito;
- fosfato nel sangue diminuito;
- zuccheri nel sangue aumentati;
- latticodeidrogenasi nel sangue aumentata;
- autoanticorpi presenti nel sangue;
- potassio nel sangue diminuito.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- bilirubina nel sangue elevata (esame epatico del sangue).

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)
- conta di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine bassa.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AMGEVITA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola penna di AMGEVITA può essere conservata a temperature fino ad un massimo di 25°C per un periodo massimo di 14 giorni. La penna preriempita deve essere protetta dalla luce e deve essere gettata via se non usata entro il periodo di 14 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AMGEVITA
- Il principio attivo è adalimumab. Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.
- Gli altri eccipienti sono acido acetico glaciale, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di AMGEVITA e contenuto della confezione

AMGEVITA è una soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione contiene 1, 2, 4 o 6 penne preriempite monouso SureClick.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

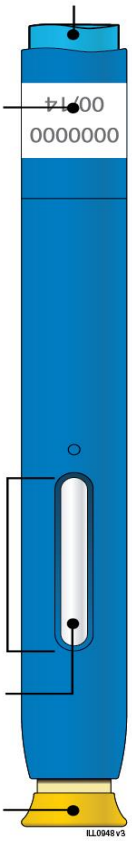
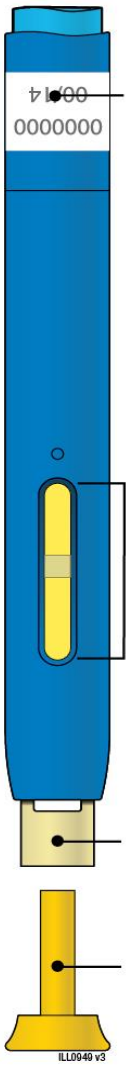
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

Istruzioni per l'uso:
AMGEVITA, penna preriempita monouso SureClick
Per uso sottocutaneo

Guida alle parti

Prima dell'uso	**Dopo l'uso**
Pulsante blu di avvio Data di scadenza Finestra Medicinale Tappo giallo inserito 	 Data di scadenza Finestra gialla (iniezione completa) Dispositivo di sicurezza giallo Tappo giallo disinserito
Importante: L'ago è all'interno	

Importante

Prima di usare una penna preriempita di AMGEVITA, leggere queste informazioni:

Utilizzo della penna preriempita di AMGEVITA

- È importante non cercare di eseguire autonomamente l'iniezione senza che lei o la persona che la assiste siate stati prima addestrati.
- **Non** utilizzare una penna preriempita di AMGEVITA se è caduta su una superficie rigida. Alcune parti della penna preriempita di AMGEVITA potrebbero essersi rotte anche se il danno non le è visibile. Usare una penna preriempita di AMGEVITA nuova.

Passaggio 1: Preparazione

A.	Estrarre una penna preriempita di AMGEVITA dalla confezione.

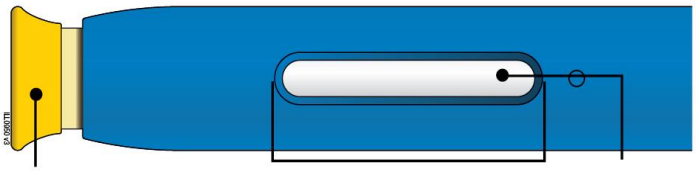
Estrarre la penna preriempita dalla scatola in posizione verticale e con cautela.

Se la scatola contiene altre penne preriempite ancora inutilizzate, riporla in frigorifero.

Per un'iniezione più confortevole, lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente per **15-30** minuti prima di praticare l'iniezione.

- **Non** rimettere la penna preriempita in frigorifero una volta che ha raggiunto la temperatura ambiente.
- **Non** cercare di riscaldare la penna preriempita utilizzando fonti di calore come l'acqua calda o il forno a microonde.
- **Non** agitare mai la penna preriempita.
- **Non** togliere il cappuccio giallo dalla penna preriempita in questo momento.

B.	Ispezionare la penna preriempita di AMGEVITA.



Tappo giallo inserito | Finestra | Medicinale

Osservandolo dall'apposita finestra, assicurarsi che il medicinale sia trasparente, da incolore a leggermente giallo.

- **Non** usare la penna preriempita se:
  - Il medicinale è torbido e di colore alterato o contiene frammenti o particelle.
  - Una qualsiasi parte è crepata o rotta.
  - La penna preriempita è caduta su una superficie rigida.
  - Il cappuccio giallo non è presente o non è saldamente fissato.
  - La data di scadenza indicata sull'etichetta è stata superata.

In tutti questi casi, usare una nuova penna preriempita.

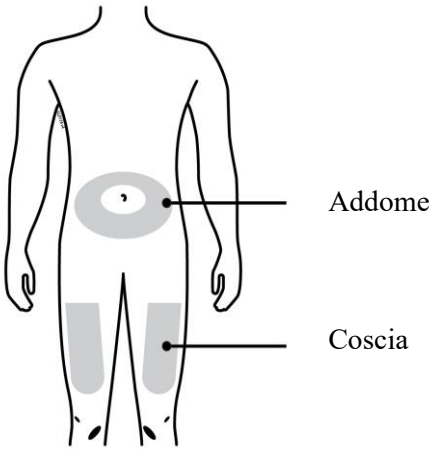
C.	Radunare tutto il necessario per eseguire l'iniezione.

Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.
Su una superficie pulita e ben illuminata, posizionare una penna preriempita nuova.

Altri articoli necessari, ma non inclusi nella confezione:

- Batuffoli imbevuti di alcool
- Batuffoli di cotone o garze
- Cerotto
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti

D.	Preparazione e pulizia del sito d'iniezione.



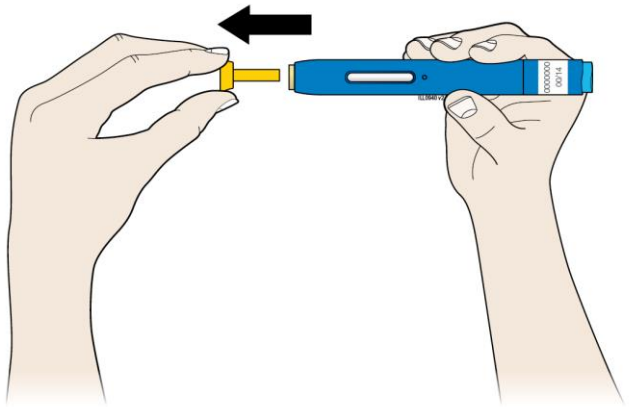
Lei può utilizzare:

- La coscia
- L'addome, ad eccezione dell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico

Pulire il sito con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasciare asciugare la pelle.

- **Non** toccare più l'area disinfettata prima di eseguire l'iniezione.
- Se fosse necessario utilizzare la stessa sede di iniezione, assicurarsi di non praticare l'iniezione nello stesso punto della volta precedente.
  - **Non** eseguire l'iniezione in aree in cui la cute è sensibile o sono presenti lividi, rossori o indurimenti. Evitare di praticare l'iniezione in aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.
- In caso di psoriasi, evitare di praticare l'iniezione direttamente nella parte di pelle rialzata, spessa, arrossata o squamosa o su una lesione.

Passaggio 2: Preparazione per l’iniezione	
E.	Non appena si è pronti ad eseguire l’iniezione, togliere il cappuccio giallo tirandolo in modo deciso.

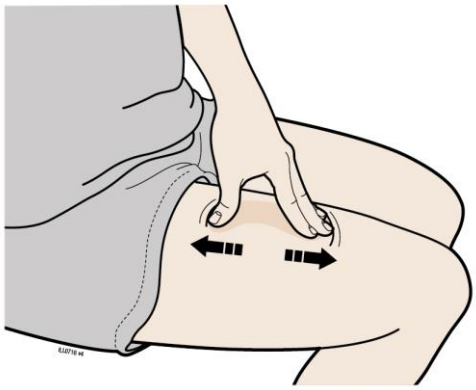


È normale notare la presenza di una goccia di liquido sull’estremità dell’ago o sul dispositivo di sicurezza giallo.

- **Non** ruotare o piegare il cappuccio giallo.
- **Non** rimettere il cappuccio giallo sulla penna preriempita.
- **Non** rimuovere il cappuccio giallo dalla penna preriempita fino a quando non si è pronti a praticare l’iniezione.

F.	Distendere la pelle o formare una plica per creare una superficie d'iniezione sicura.

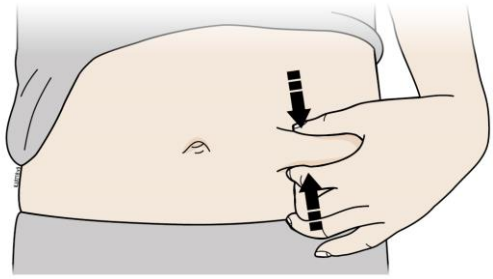
Metodo della distensione



Stendere bene la pelle muovendo il pollice e le altre dita in direzioni opposte, in modo da creare un'area larga circa **5** centimetri.

OPPURE

Metodo della plica

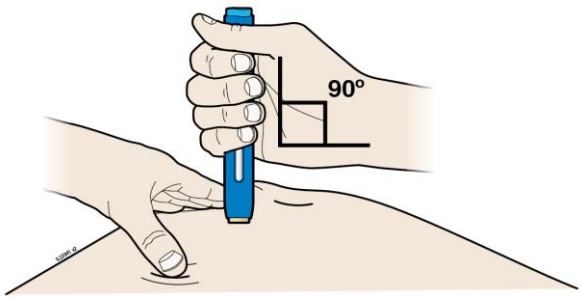


Afferrare saldamente una parte di pelle con il pollice e le altre dita formando una plica larga circa **5** centimetri.

Importante: Tenere la pelle tesa o afferrare saldamente la plica durante l'iniezione.

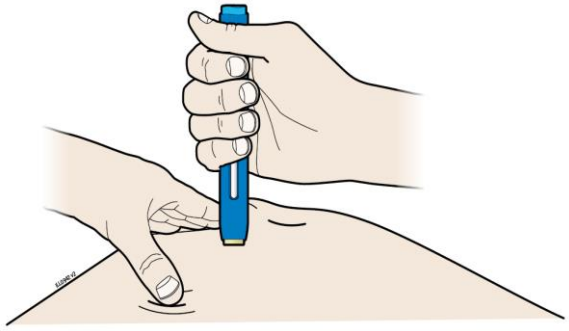
Passaggio 3: Praticare l'iniezione

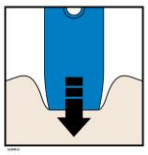
G.	Tenere la pelle distesa o la plica. Dopo aver tolto il cappuccio giallo, **posizionare** la penna preriempita sulla pelle con un'inclinazione di 90 gradi.



Importante: Per il momento non toccare il pulsante di avvio blu.

H.	**Premere** con decisione la penna preriempita sulla pelle finché non smette di muoversi.

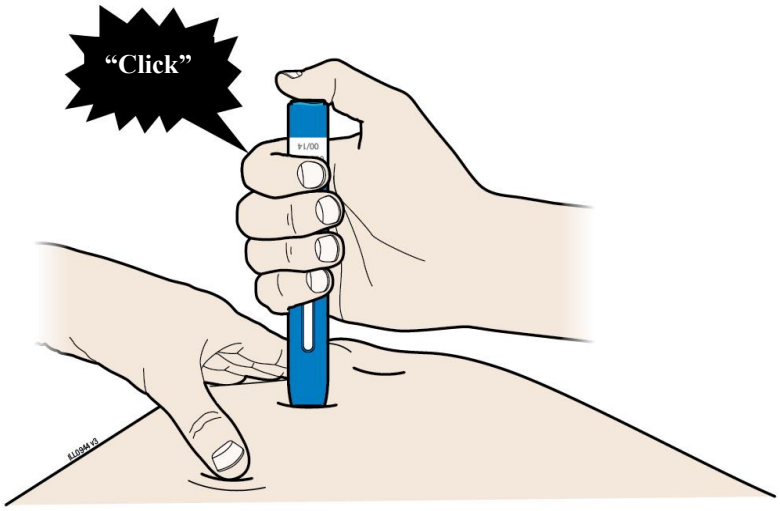




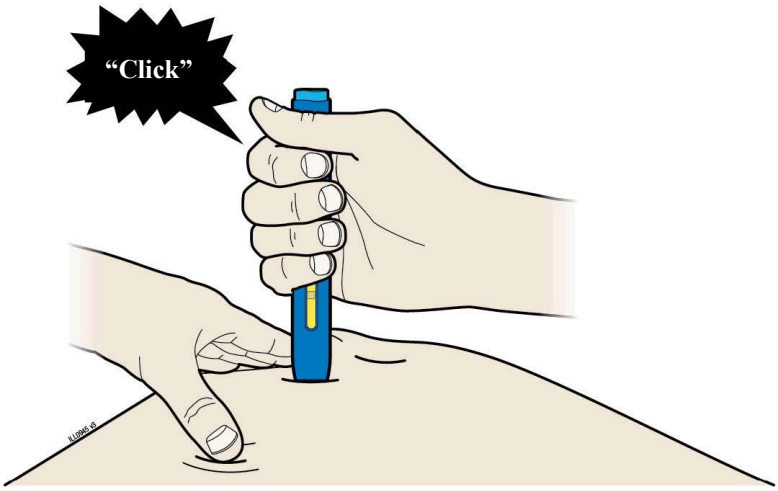
Premere verso il basso

Importante: Premere verso il basso il più possibile, ma non toccare il pulsante di avvio blu fino a che non si è pronti a praticare l'iniezione.

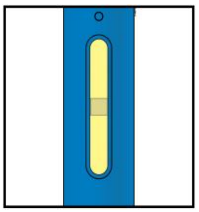
I.	Non appena si è pronti a praticare l'iniezione, **premere** il pulsante di avvio blu. Sentirà un click.



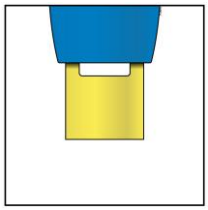
J.	Continuare a **premere** verso il basso sulla pelle. L'iniezione potrebbe richiedere circa 10 secondi.



Circa 10 secondi



La finestra diventerà gialla una volta completata l'iniezione. Potrebbe sentire un secondo click.

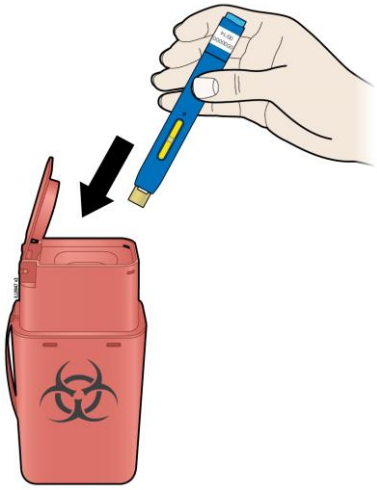


Nota: Dopo aver rimosso la penna preriempita dalla pelle, l'ago verrà automaticamente ricoperto.

Importante: Quando si rimuove la penna preriempita, se la finestra non è diventata gialla, o se si ha l'impressione che il farmaco sia ancora in fase di iniezione, significa che non si è ricevuta una dose intera. Contattare immediatamente il medico.

Passaggio 4: Procedure finali

K.	Gettare la penna preriempita e il cappuccio giallo.



- Riporre la penna preriempita in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti subito dopo l'uso. **Non** gettare (smaltire) la penna preriempita nei rifiuti domestici.
- Discutere con il medico o il farmacista dei metodi adeguati di smaltimento. Potrebbero infatti esistere apposite linee guida locali.
- **Non** riutilizzare la penna preriempita.
- **Non** riciclare la penna preriempita o il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti e non gettarli nei rifiuti domestici.

Importante: Tenere sempre il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

L.	Esaminare il sito d'iniezione.

Se si nota la presenza di sangue, tenervi premuto sopra un batuffolo di cotone o una garza. **Non** strofinare il sito d'iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

AMGEVITA 20 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
adalimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una **Scheda Promemoria per il Paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che ha bisogno di sapere prima della somministrazione di AMGEVITA e durante il trattamento con AMGEVITA. Conservi questa **Scheda Promemoria per il Paziente**.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA
3. Come usare AMGEVITA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMGEVITA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve

AMGEVITA contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo.

AMGEVITA è indicato per il trattamento delle malattie infiammatorie di seguito elencate:
- Artrite reumatoide
- Artrite idiopatica giovanile poliarticolare
- Artrite correlata a entesite
- Spondilite anchilosante
- Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo contenuto in AMGEVITA, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, AMGEVITA diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L’artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite reumatoide negli adulti. Se soffre di artrite reumatoide di grado da moderato a grave, inizialmente possono essere assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se la risposta a tali farmaci non è soddisfacente, le verrà dato AMGEVITA per trattare l’artrite reumatoide.

AMGEVITA può essere anche utilizzato per il trattamento dell’artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

AMGEVITA rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Generalmente AMGEVITA è usato con il metotressato. Se il medico decide che il trattamento con metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite correlata a entesite

L’artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l’artrite correlata a entesite sono malattie infiammatorie delle articolazioni che di solito si manifestano per la prima volta durante l’infanzia.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei pazienti dai 2 anni di età e l’artrite correlata a entesite nei pazienti dai 6 anni di età. Alla diagnosi possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se la risposta a questi farmaci non dovesse essere adeguata, le sarà somministrato AMGEVITA per il trattamento dell’artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell’artrite correlata a entesite.

Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

AMGEVITA è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante, assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

Artrite psoriasica

L’artrite psoriasica è un’infiammazione delle articolazioni associata alla psoriasi.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite psoriasica negli adulti. AMGEVITA rallenta il danno alla cartilagine ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l’ispessimento e il sollevamento dal letto dell’unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce ad un aumento della produzione di cellule cutanee.

AMGEVITA è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. AMGEVITA è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini ed adolescenti da 4 a 17 anni per i quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Idrosadenite suppurativa in adulti e adolescenti

L'idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della cute e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (foruncoli) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della cute, come la regione sottomammaria, le ascelle, l'interno cosce, l'inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

AMGEVITA è utilizzato per trattare l'idrosadenite suppurativa negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età. AMGEVITA può ridurre il numero di noduli e di ascessi che lei ha e il dolore che spesso è associato a questa malattia. Inizialmente, potrebbe ricevere altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene a questi medicinali, riceverà AMGEVITA.

Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'infiammazione del tratto digerente.

AMGEVITA è usato per trattare la malattia di Crohn negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se soffre della malattia di Crohn, le verranno prima somministrati altri farmaci. Nel caso in cui lei non risponda in maniera sufficientemente adeguata a questi farmaci, le verrà somministrato AMGEVITA per ridurre segni e sintomi della malattia di Crohn.

Colite ulcerosa negli adulti e nei bambini

La colite ulcerosa è un'infiammazione dell'intestino crasso.

AMGEVITA è usato per trattare la colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se è affetto da colite ulcerosa inizialmente potrebbe assumere altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Uveite non infettiva in adulti e bambini

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio.

AMGEVITA è impiegato per il trattamento di
- Adulti affetti da uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio.
- Bambini dai 2 anni di età con uveite non infettiva cronica con infiammazione che interessa la parte anteriore dell'occhio.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). AMGEVITA agisce riducendo questa infiammazione.

2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA

Non usi AMGEVITA:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- in presenza di un'infezione grave, incluse tubercolosi attiva, sepsi (infezione del sangue) o altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate a un sistema immunitario indebolito) (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.
- in presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare AMGEVITA:

Reazioni allergiche

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso di costrizione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più AMGEVITA e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere rischiose per la vita.

Infezioni

- In caso d'infezione, incluse infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con AMGEVITA. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con AMGEVITA. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è compromessa. Queste infezioni possono essere gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni opportunistiche e sepsi che possono, in rari casi, essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe raccomandare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, prima di iniziare la terapia con AMGEVITA il medico dovrà controllare se lei presenta segni o sintomi di tubercolosi. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua storia medica e appropriati esami clinici (per es. una radiografia del torace e il test della tubercolina). L'esecuzione e i risultati di tali esami devono essere registrati nella **Scheda Promemoria per il Paziente**. È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi.
- La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento preventivo per la tubercolosi.
- Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre moderata) o di altre infezioni.

Viaggio/infezione ricorrente

- Avvisi il medico se risiede o viaggia in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono endemiche.
- Avvisi il medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico se lei è portatore del virus dell'epatite B (HBV), se ha un'infezione in fase attiva da virus dell'epatite B o se pensa di poter essere a rischio di contrarre il virus dell'epatite B. Il medico la deve testare per l'infezione da virus dell'epatite B. L'assunzione di AMGEVITA può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei soggetti che risultano portatori di questo virus.

In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a rischio la vita del paziente.

Età superiore a 65 anni

- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di AMGEVITA. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con AMGEVITA. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Interventi chirurgici o procedure dentistiche

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo AMGEVITA. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Malattia demielinizzante

- Se è affetto o sviluppa malattia demielinizzante come la sclerosi multipla, il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con AMGEVITA. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini contengono forme vive ma indebolite di batteri o virus che causano malattie che possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con AMGEVITA. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di AMGEVITA, si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.
- Se ha assunto AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione che lei ha assunto durante la gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con AMGEVITA, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto problemi di cuore. Se si manifestano nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, fiato corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico. Il medico deciderà se può assumere AMGEVITA.

Febbre, lividi, sanguinamento o aspetto pallido

- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule del sangue sufficiente, tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un sanguinamento. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facili sanguinamenti o aspetto pallido, si rivolga immediatamente al medico. Il medico potrebbe decidere di interrompere la terapia.

Cancro

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, molto raramente si sono manifestati alcuni tipi di cancro. I pazienti affetti da artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di

svilupparelinfoma (un cancro che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un cancro che colpisce il sangue e il midollo osseo).
- Se lei assume AMGEVITA, il rischio di contrarre linfoma, leucemia o altri cancri può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con adalimumab, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con AMGEVITA.
- Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di cancro della cute non melanotico. Se nel corso della terapia, o successivamente ad essa, dovessero comparire nuove lesioni cutanee o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di cancri, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (COPD) trattati con un altro anti-TNF. Se soffre di COPD, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con AMGEVITA può portare alla manifestazione di una sindrome simil-lupoide. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista deve registrare il nome dello stesso ed il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato sulla sua scheda paziente. Lei può prendere nota di questi dettagli in caso le venissero chiesti in futuro.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare AMGEVITA.

- Non dare AMGEVITA a bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età inferiore ai 2 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con psoriasi a placche di età inferiore ai 4 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con malattia di Crohn o colite ulcerosa di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali e AMGEVITA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

AMGEVITA può essere assunto sia con il metotressato che con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale), steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

AMGEVITA non deve essere preso in concomitanza con farmaci contenenti come principio attivo anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di contrarre infezioni gravi. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con AMGEVITA.

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- AMGEVITA deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto AMGEVITA durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia, ma che non avevano ricevuto AMGEVITA.
- AMGEVITA può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione.
- É importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario dell'utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per maggiori informazioni sulle vaccinazioni consulti la sezione "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

AMGEVITA può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di AMGEVITA, si possono avere disturbi della visione e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

AMGEVITA contiene sodio

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

3. Come usare AMGEVITA

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

<u>Adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante.</u>

AMGEVITA è iniettato sotto la cute (uso sottocutaneo). In pazienti adulti con artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante e artrite psoriasica, il normale dosaggio è di 40 mg a settimane alterne, somministrato in un'unica dose.

Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con AMGEVITA. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con AMGEVITA, il medico può decidere di prescriverle 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

<u>Bambini, adolescenti e adulti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare</u>

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso compreso tra 10 kg e meno di 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 20 mg a settimane alterne.

Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 40 mg a settimane alterne.

Bambini, adolescenti e adulti con artrite correlata a entesite

Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 20 mg a settimane alterne.

Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 40 mg a settimane alterne.

Adulti con psoriasi a placche

La dose abituale per gli adulti affetti da psoriasi a placche è rappresentata da una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Lei deve continuare il trattamento con AMGEVITA per il tempo indicato dal medico. In base alla risposta clinica, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti affetti da psoriasi a placche

Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 20 mg, seguita da una dose di 20 mg la settimana seguente. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 40 mg, seguita da una dose di 40 mg la settimana seguente. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

Adulti con idrosadenite suppurativa

La dose abituale per l'idrosadenite suppurativa è una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg due settimane dopo. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg a settimana o 80 mg a settimane alterne, come prescritto dal medico. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adolescenti con idrosadenite suppurativa di età compresa tra 12 e 17 anni, con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. In caso di risposta inadeguata a 40 mg di AMGEVITA a settimane alterne, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adulti con malattia di Crohn

In caso di malattia di Crohn, la dose abituale è inizialmente di 80 mg seguita da 40 mg a settimane alterne, dopo due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi, e successivamente 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con malattia di Crohn

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 40 mg, seguito da 20 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg seguita da 40 mg due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 80 mg, seguito da 40 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Adulti con colite ulcerosa

Per gli adulti affetti da colite ulcerosa, la dose abituale di AMGEVITA è pari a 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi, poi 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con colite ulcerosa

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 80 mg seguita da 40 mg (tramite una sola iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 40 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg dopo due settimane. Successivamente la dose abituale è di 80 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 80 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Adulti con uveite non infettiva

Per gli adulti con uveite non infettiva, la dose abituale è una dose iniziale di 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare ad iniettarsi AMGEVITA per tutto il tempo indicato dal medico.

Nell'uveite non infettiva, i corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con AMGEVITA. AMGEVITA può anche essere somministrato in monoterapia.

Bambini e adolescenti con uveite cronica non infettiva a partire da 2 anni di età

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni e con peso inferiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 20 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 40 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

Modo e via di somministrazione

AMGEVITA è somministrato per iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare AMGEVITA sono fornite nel paragrafo "Istruzioni per l'uso".

Se usa più AMGEVITA di quanto deve

Se accidentalmente inietta AMGEVITA più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco. Conservi sempre la scatola di questo medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare AMGEVITA

Se dimentica di fare un'iniezione, deve iniettarsi la dose successiva di AMGEVITA non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

Se interrompe il trattamento con AMGEVITA

La decisione di interrompere l'uso di AMGEVITA deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta in forma da lieve a moderata. Tuttavia, alcuni possono essere gravi e richiedere un trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di AMGEVITA.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti segni di reazione allergica o di insufficienza cardiaca:
- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica;
- gonfiore di viso, mani e piedi;
- difficoltà nella respirazione, difficoltà ad inghiottire;
- respiro affannoso sotto sforzo o in posizione sdraiata o gonfiore dei piedi.

Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:
- segni di infezione come febbre, sensazione di star male, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare;
- stanchezza o debolezza;
- tosse;
- formicolio;
- torpore;
- visione doppia;
- debolezza di braccia o gambe;
- segni di cancro della pelle come protuberanza o piaga che non guarisce;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema ematico (sangue), come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamenti, pallore.

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con adalimumab.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- reazioni nella sede di iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, infezione sinusale e infezione polmonare);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore muscoloscheletrico.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza);
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite);
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster);
- infezioni dell'orecchio;
- infezioni orali (tra cui infezioni dentarie ed herpes labiale);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezione delle vie urinarie;
- infezione micotica;
- infezioni articolari;
- tumori benigni;
- cancro della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- sbalzi di umore (tra cui depressione);
- ansia;
- difficoltà a dormire;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore dorso-lombare e dolore alle gambe);
- disturbi della visione;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di capogiro o stanza che ruota);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- rossore;
- ematoma;

- tosse;
- asma;
- respiro affannoso;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, stomaco gonfio, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome sicca (tra cui occhi secchi e bocca secca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- lividi;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede;
- sudorazione aumentata;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nell'urina;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema;
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di lividi;
- difficoltà di cicatrizzazione.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- infezioni opportunistiche (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si manifestano quando si abbassano le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- cancro, tra cui cancro che colpisce il sistema linfatico (linfoma) e melanoma (cancro della cute);
- disturbi del sistema immunitario che potrebbero colpire polmoni, cute e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia;
- ictus;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come battiti saltati;
- problemi al cuore che possono causare respiro affannoso o gonfiore alle caviglie;
- attacco cardiaco;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattie polmonari che provocano respiro affannoso (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone);
- versamento della pleura (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà di deglutizione;
- edema facciale;
- infiammazione della cistifellea, calcoli della cistifellea;
- fegato grasso;
- sudorazioni notturne;
- cicatrice;

- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione di cute, cuore, polmone, articolazioni e di altri organi);
- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazioni.

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- leucemia (cancro del sangue del midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- patologie neurologiche (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré che può causare debolezza muscolare, sensazioni anomale, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo);
- arresto cardiaco;
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone);
- perforazione intestinale (foro nella parete dell'intestino);
- epatite (infiammazione del fegato);
- riattivazione dell'epatite B;
- epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal proprio sistema immunitario);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle);
- sindrome di Stevens-Johnson (reazione rischiosa per la vita con sintomi simil-influenzali ed eruzione cutanea con vescicole);
- edema facciale associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria);
- sindrome simil-lupoide;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro cancro del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- sarcoma di Kaposi, una rara forma di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle;
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare);
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti l'aumento di peso è stato basso).

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con adalimumab possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi bassa;
- conta dei globuli rossi bassa;
- lipidi nel sangue aumentati;
- enzimi epatici aumentati.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi aumentata;
- conta delle piastrine ridotta;
- acido urico nel sangue aumentato;
- sodio nel sangue anormale;
- calcio nel sangue diminuito;
- fosfato nel sangue diminuito;

- zuccheri nel sangue aumentati;
- latticodeidrogenasi nel sangue aumentata;
- autoanticorpi presenti nel sangue;
- potassio nel sangue diminuito.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- bilirubina nel sangue elevata (esame epatico del sangue).

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- conta di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine bassa.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AMGEVITA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta/blister e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola siringa preriempita di AMGEVITA può essere conservata a temperature fino ad un massimo di 25°C per un periodo massimo di 14 giorni. La siringa preriempita deve essere protetta dalla luce e deve essere gettata via se non usata entro il periodo di 14 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AMGEVITA
- Il principio attivo è adalimumab. Ogni siringa preriempita contiene 20 mg di adalimumab in 0,2 mL di soluzione, 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione o 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.
- Gli altri eccipienti sono acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di AMGEVITA e contenuto della confezione

AMGEVITA è una soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita monouso da 20 mg (con uno stantuffo giallo).
Ogni confezione contiene 1, 2 o 6 siringhe preriempite monouso da 40 mg (con uno stantuffo blu).
Ogni confezione contiene 1, 2 o 3 siringhe preriempite monouso da 80 mg (con uno stantuffo arancione).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

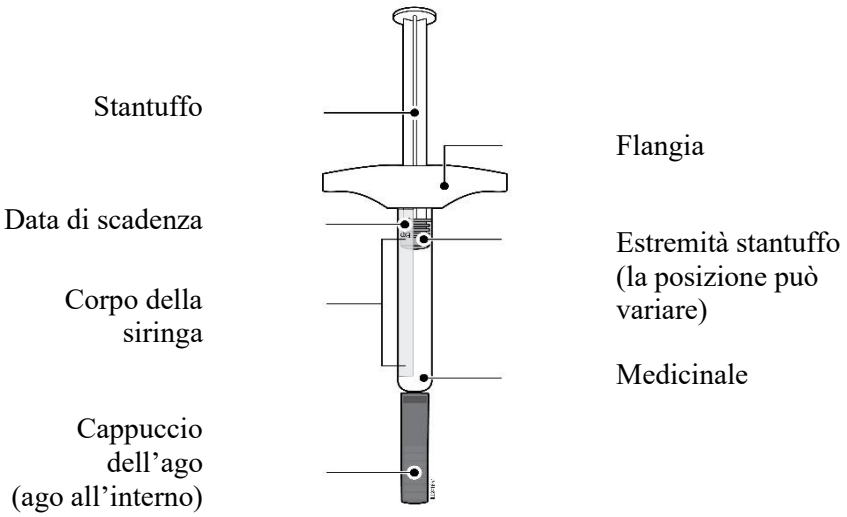
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

ISTRUZIONI PER L'USO

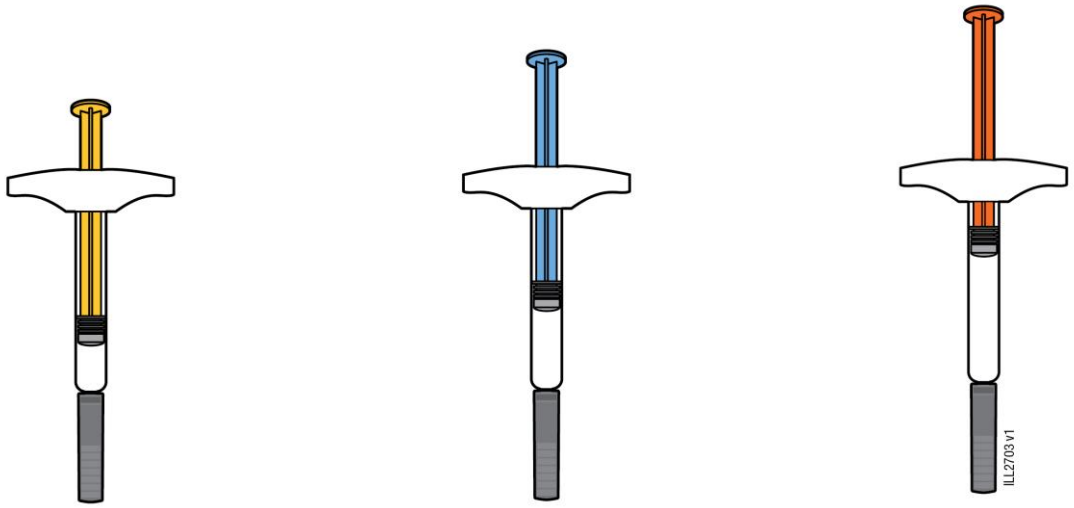
Guida alle parti della siringa preriempita



1	**Informazioni importanti da conoscere prima di eseguire l'iniezione di AMGEVITA**

Dosaggio:

- AMGEVITA è disponibile in tre diversi dosaggi: 20 mg/0,2 mL, 40 mg/0,4 mL, 80 mg/0,8 mL. Controllare la prescrizione medica per accertarsi di avere il dosaggio corretto.
- Il colore e l'aspetto della siringa preriempita variano a seconda del dosaggio. Anche la quantità di medicinale contenuto nella siringa preriempita varia a seconda del dosaggio.
- Ad esempio, è corretto che il dosaggio di 20 mg/0,2 mL contenga una piccola quantità di medicinale e che il dosaggio di 80 mg/0,8 mL contenga una grande quantità di medicinale. Fare riferimento alle illustrazioni sottostanti per conoscere quale sia l'aspetto del dosaggio prescritto nella siringa preriempita.

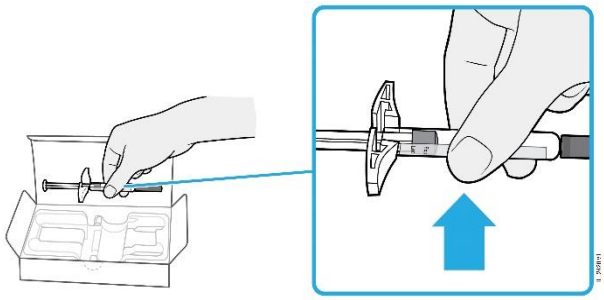


20 mg/0,2 mL **40 mg/0,4 mL** **80 mg/0,8 mL**

- È importante non procedere autonomamente all'iniezione senza aver prima letto e compreso pienamente le presenti Istruzioni per l'Uso e aver ricevuto un'apposita formazione da parte del medico o dell'operatore sanitario.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se la confezione risulta danneggiata o il sigillo di chiusura non è integro.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.
- **Non** agitare mai la siringa preriempita.
- **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita finché non si è pronti per l'iniezione.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se è stata congelata.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. Alcune parti della siringa preriempita potrebbero essersi rotte, anche se il danno potrebbe non essere visibile. Utilizzare una nuova siringa preriempita e rivolgersi al medico o all'operatore sanitario.

Importante: tenere la siringa preriempita e il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

2	**Preparazione per l'iniezione di AMGEVITA**
2a	**Prendere la siringa preriempita dal corpo ed estrarla dalla confezione.**



- **Non** afferrare la flangia, lo stantuffo o il cappuccio dell'ago.
- Estrarre il numero di siringhe preriempite necessarie per l'iniezione.
- Rimettere in frigorifero eventuali siringhe preriempite non utilizzate.

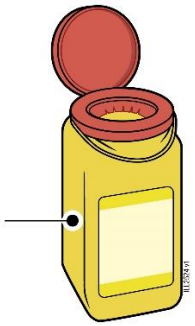
2b	**Attendere 15-30 minuti affinché la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente.**

ATTENDERE
15-30
minuti

- Lasciare che la siringa preriempita si riscaldi naturalmente.
- **Non** riscaldare la siringa preriempita usando acqua calda, forno a microonde o la luce diretta del sole.
- **Non** agitare mai la siringa preriempita.
- **Non** rimettere la siringa preriempita in frigorifero una volta che ha raggiunto la temperatura ambiente.
- L'uso della siringa preriempita a temperatura ambiente assicura un'iniezione più confortevole.

2c	**Raccogliere e porre il seguente materiale per l'iniezione su una superficie pulita, piana e ben illuminata.**

Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti



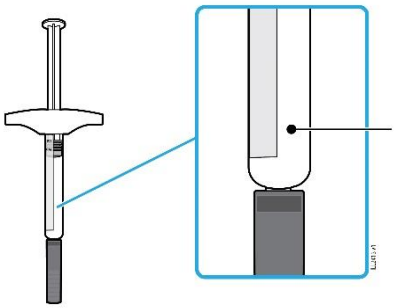
Salvietta imbevuta di alcol

Cerotto

Batuffolo di cotone o tampone di garza

- Siringa preriempita AMGEVITA (a temperatura ambiente)
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti
- Salvietta imbevuta di alcol
- Cerotto
- Batuffolo di cotone o tampone di garza

3	**Preparazione per l'iniezione**
3a	**Ispezionare il medicinale.**

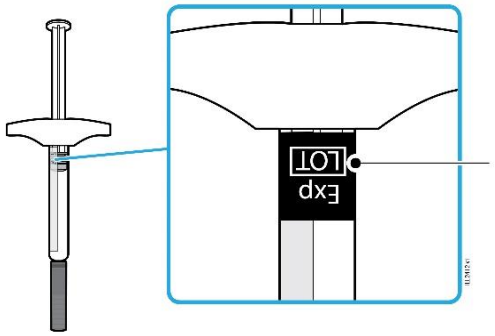


Medicinale

- Deve essere limpido, da incolore a leggermente giallo.
- È corretto osservare la presenza di bolle d'aria nella siringa preriempita.
- **Non** usare AMGEVITA se il medicinale è torbido, di colore alterato o contiene frammenti o particelle.

Importante: se il medicinale è torbido, di colore alterato o contiene frammenti o particelle, rivolgersi al medico o all'operatore sanitario.

3b	**Controllare la data di scadenza (EXP) e ispezionare la siringa preriempita per accertarsi dell'assenza di danni.**

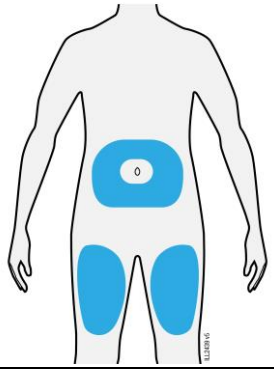


Data di scadenza

- **Non** utilizzare la siringa preriempita se la data di scadenza è stata superata.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se:
  - il cappuccio dell'ago è mancante o non è fissato saldamente;
  - una qualsiasi parte è incrinata o rotta;
  - la siringa è caduta su una superficie dura.

Importante: se la siringa preriempita è danneggiata o è scaduta, rivolgersi al medico o all'operatore sanitario.

3c	**Eseguire l'iniezione in 1 di queste sedi.**



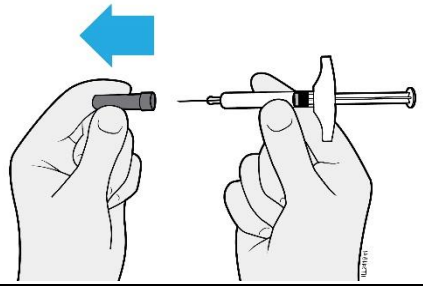
- Eseguire l'iniezione nella parte anteriore della coscia o nell'addome (ad eccezione dell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico).
- Scegliere una sede diversa per ogni iniezione.
- Lavare le mani accuratamente con acqua e sapone.
- Pulire la sede di iniezione con una salvietta imbevuta di alcol.
- Lasciare asciugare la pelle.
- **Non** toccare più l'area disinfettata prima dell'iniezione.

Importante: evitare aree con cicatrici, smagliature o aree in cui la pelle presenti dolorabilità, lividi, arrossamento o indurimento.

4	**Esecuzione dell'iniezione di AMGEVITA**

Importante: rimuovere il cappuccio dell'ago solo quando è possibile eseguire immediatamente l'iniezione (entro 5 minuti), poiché il medicinale può essiccarsi. Non rimettere il cappuccio.

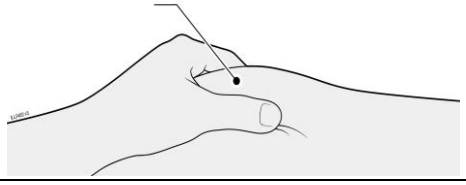
4a	**Tenendo fermo il corpo della siringa preriempita, estrarre in modo deciso il cappuccio dell'ago.**



- **Non** ruotare o piegare il cappuccio dell'ago.
- **Non** rimettere mai il cappuccio dell'ago sulla siringa. Potrebbe danneggiare l'ago.
- **Non** lasciare che l'ago entri in contatto con qualsiasi materiale dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.
- **Non** appoggiare la siringa preriempita su qualsiasi superficie dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.
- **Non** cercare di spingere le bolle d'aria fuori dalla siringa preriempita. È corretto osservare la presenza di bolle d'aria.
- È normale notare una goccia di medicinale uscire dall'ago.

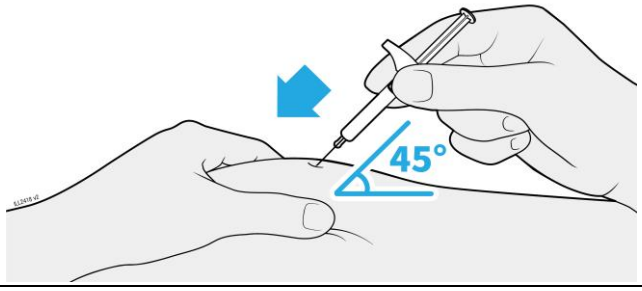
4b	**Afferrare la pelle attorno alla sede di iniezione prima di eseguire l'iniezione.**

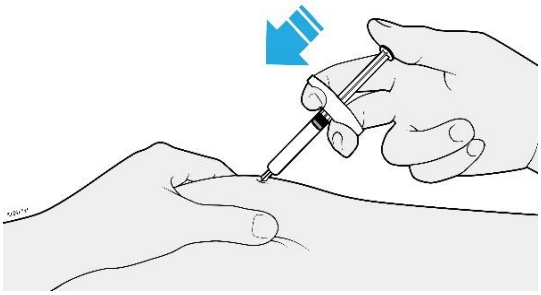
AFFERRARE la pelle
in corrispodenza della sede di iniezione



- Afferrare la pelle tra il pollice e l'indice per creare una plica cutanea per l'iniezione.
- Se possibile, la plica deve avere una larghezza di circa 5 centimetri.

Importante: continuare a tenere la plica cutanea fino al completamento dell'iniezione.

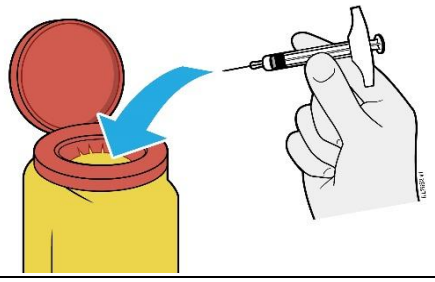
4c	**Inserire l’ago nella plica cutanea a un’angolazione di 45 gradi.**
INSERIRE	
	
• **Non** tenere il dito sullo stantuffo durante l’inserimento dell’ago, onde evitare la perdita di medicinale.	

4d	**Premere lentamente lo stantuffo completamente finché non raggiunge il fondo della siringa preriempita per iniettare il medicinale.**
INIETTARE	
	
• **Non** retrarre mai lo stantuffo. • **Non** rimuovere l’ago finché non è stato iniettato tutto il medicinale.	

5	**Smaltimento di AMGEVITA ed esame della sede di iniezione**

Importante: non rimettere mai il cappuccio dell'ago sulla siringa.

5a	**Subito dopo l'uso, riporre la siringa preriempita usata e il cappuccio dell'ago nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.**



Non riciclare la siringa preriempita né gettarla nei rifiuti domestici.

- **Non** riutilizzare la siringa preriempita.
- **Non** utilizzare eventuali residui di medicinale presenti nella siringa preriempita.
- Riporre la siringa di AMGEVITA usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti subito dopo l'uso.
  Non gettare (smaltire) la siringa nei rifiuti domestici.
- Discutere con il medico o il farmacista dei metodi adeguati di smaltimento. Potrebbero esistere linee guida locali apposite.
- **Non** riciclare la siringa o il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti, né gettarli nei rifiuti domestici.

Importante: tenere sempre il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

5b	**Esaminare la sede di iniezione.**

- **Non** sfregare la sede di iniezione.
- Se si nota la presenza di sangue, tenere premuto un batuffolo di cotone o un tampone di garza sulla sede di iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

AMGEVITA 40 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una **Scheda Promemoria per il Paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che ha bisogno di sapere prima della somministrazione di AMGEVITA e durante il trattamento con AMGEVITA. Conservi questa **Scheda Promemoria per il Paziente**.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA
3. Come usare AMGEVITA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMGEVITA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve

AMGEVITA contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo.

AMGEVITA è indicato per il trattamento delle malattie infiammatorie di seguito elencate:
- Artrite reumatoide
- Artrite idiopatica giovanile poliarticolare
- Artrite correlata a entesite
- Spondilite anchilosante
- Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo contenuto in AMGEVITA, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, AMGEVITA diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L’artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite reumatoide negli adulti. Se soffre di artrite reumatoide di grado da moderato a grave, inizialmente possono essere assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se la risposta a tali farmaci non è soddisfacente, le verrà dato AMGEVITA per trattare l’artrite reumatoide.

AMGEVITA può essere anche utilizzato per il trattamento dell’artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

AMGEVITA rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Generalmente AMGEVITA è usato con il metotressato. Se il medico decide che il trattamento con metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite correlata a entesite

L’artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l’artrite correlata a entesite sono malattie infiammatorie delle articolazioni che di solito si manifestano per la prima volta durante l’infanzia.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite idiopatica giovanile poliarticolare in pazienti dai 2 anni di età e l’artrite correlata a entesite in pazienti dai 6 anni di età. Alla diagnosi possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se la risposta a questi farmaci non dovesse essere adeguata, le sarà somministrato AMGEVITA per il trattamento dell’artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell’artrite correlata a entesite.

Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

AMGEVITA è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante, assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

Artrite psoriasica

L’artrite psoriasica è un’infiammazione delle articolazioni associata alla psoriasi.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite psoriasica negli adulti. AMGEVITA rallenta il danno alla cartilagine ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l’ispessimento e il sollevamento dal letto dell’unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce ad un aumento della produzione di cellule cutanee.

AMGEVITA è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. AMGEVITA è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini e adolescenti da 4 a 17 anni per i quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Idrosadenite suppurativa in adulti e adolescenti

L'idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della cute e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (foruncoli) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della cute, come la regione sottomammaria, le ascelle, l'interno cosce, l'inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

AMGEVITA è utilizzato per trattare l'idrosadenite suppurativa negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età. AMGEVITA può ridurre il numero di noduli e di ascessi che lei ha e il dolore che spesso è associato a questa malattia. Inizialmente, potrebbe ricevere altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene a questi medicinali, riceverà AMGEVITA.

Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'infiammazione del tratto digerente.

AMGEVITA è usato per trattare la malattia di Crohn negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se soffre della malattia di Crohn, le verranno prima somministrati altri farmaci. Nel caso in cui lei non risponda in maniera sufficientemente adeguata a questi farmaci, le verrà somministrato AMGEVITA per ridurre segni e sintomi della malattia di Crohn.

Colite ulcerosa negli adulti e nei bambini

La colite ulcerosa è un'infiammazione dell'intestino crasso.

AMGEVITA è usato per trattare la colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se è affetto da colite ulcerosa inizialmente potrebbe assumere altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Uveite non infettiva negli adulti e nei bambini

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio.

AMGEVITA è impiegato per il trattamento di
- Adulti affetti da uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio.
- Bambini dai 2 anni di età con uveite non infettiva cronica con infiammazione che interessa la parte anteriore dell'occhio.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). AMGEVITA agisce riducendo questa infiammazione.

2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA

Non usi AMGEVITA:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- in presenza di un'infezione grave, inclusa tubercolosi attiva, sepsi (infezione del sangue) o altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate a un sistema immunitario indebolito) (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.
- in presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare AMGEVITA:

Reazioni allergiche

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso di costrizione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più AMGEVITA e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere rischiose per la vita.

Infezioni

- In caso d'infezione, incluse infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con AMGEVITA. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con AMGEVITA. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è compromessa. Queste infezioni possono essere gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni opportunistiche e sepsi che possono, in rari casi, essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe raccomandare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, prima di iniziare la terapia con AMGEVITA il medico dovrà controllare se lei presenta segni o sintomi di tubercolosi. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua storia medica e appropriati esami clinici (per es. una radiografia del torace e il test della tubercolina). L'esecuzione e i risultati di tali esami devono essere registrati nella **Scheda Promemoria per il Paziente**. È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi.
- La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento preventivo per la tubercolosi.
- Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre moderata) o di altre infezioni.

Viaggio/infezione ricorrente

- Avvisi il medico se risiede o viaggia in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono endemiche.
- Avvisi il medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico se lei è portatore del virus dell'epatite B (HBV), se ha un'infezione in fase attiva da virus dell'epatite B o se pensa di poter essere a rischio di contrarre il virus dell'epatite B. Il medico la deve testare per l'infezione da virus dell'epatite B. L'assunzione di AMGEVITA può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei soggetti che risultano portatori di questo virus.

In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a rischio la vita del paziente.

Età superiore a 65 anni

- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di AMGEVITA. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con AMGEVITA. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Intervento chirurgico o procedure dentistiche

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo AMGEVITA. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Malattia demielinizzante

- Se è affetto o sviluppa malattia demielinizzante come la sclerosi multipla, il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con AMGEVITA. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini contengono forme vive ma indebolite di batteri o virus che causano malattie che possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con AMGEVITA. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di AMGEVITA, si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.
- Se ha assunto AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione che lei ha assunto durante la gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con AMGEVITA, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto problemi di cuore. Se si manifestano nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, fiato corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico. Il medico deciderà se può assumere AMGEVITA.

Febbre, lividi, sanguinamento o aspetto pallido

- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule del sangue sufficiente, tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un sanguinamento. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facili sanguinamenti o aspetto pallido, si rivolga immediatamente al medico. Quest'ultimo potrebbe decidere di interrompere la terapia.

Cancro

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, molto raramente si sono manifestati alcuni tipi di cancro. I pazienti affetti da artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di

sviluppare linfoma (un cancroche colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un cancro che colpisce il sangue e il midollo osseo).
- Se lei assume AMGEVITA, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri cancri può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con adalimumab, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con AMGEVITA.
- Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di cancro della cute non melanotico. Se nel corso della terapia, o successivamente ad essa, dovessero comparire nuove lesioni cutanee o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di cancri, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (COPD) trattati con un altro anti-TNF. Se soffre di COPD, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con AMGEVITA può portare alla manifestazione di una sindrome simil-lupoide. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista deve registrare il nome dello stesso ed il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato sulla sua scheda paziente. Lei può prendere nota di questi dettagli in caso le venissero chiesti in futuro.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare AMGEVITA.

- Non dare AMGEVITA a bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età inferiore ai 2 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con psoriasi a placche di età inferiore ai 4 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con malattia di Crohn o colite ulcerosa di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali e AMGEVITA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

AMGEVITA può essere assunto sia con il metotressato che con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale), steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

AMGEVITA non deve essere preso in concomitanza con farmaci contenenti come principio attivo anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di contrarre infezioni gravi. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con AMGEVITA.

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- AMGEVITA deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto AMGEVITA durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia, ma che non avevano ricevuto AMGEVITA.
- AMGEVITA può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione.
- É importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario dell'utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per maggiori informazioni sulle vaccinazioni consulti la sezione "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

AMGEVITA può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di AMGEVITA, si possono avere disturbi della visione e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

AMGEVITA contiene sodio

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

3. Come usare AMGEVITA

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

<u>Adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante</u>

AMGEVITA è iniettato sotto la cute (uso sottocutaneo). In pazienti adulti con artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante e artrite psoriasica, il normale dosaggio è di 40 mg a settimane alterne, somministrato in un'unica dose.

Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con AMGEVITA. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con AMGEVITA, il medico può decidere di prescriverle 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

<u>Bambini, adolescenti e adulti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare</u>

Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 40 mg a settimane alterne.

<u>Bambini, adolescenti e adulti con artrite correlata a entesite</u>

Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è 40 mg a settimane alterne.

Adulti con psoriasi a placche

La dose abituale per gli adulti affetti da psoriasi a placche è rappresentata da una dose iniziale pari a 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da una dose pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Lei deve continuare il trattamento con AMGEVITA per il tempo indicato dal medico. In base alla risposta clinica, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti affetti da psoriasi a placche

Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 40 mg, seguita da una dose di 40 mg la settimana seguente. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

Adulti con idrosadenite suppurativa

La dose abituale per l'idrosadenite suppurativa è una dose iniziale di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane dopo. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg a settimana o 80 mg a settimane alterne, come prescritto dal medico. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adolescenti con idrosadenite suppurativa di età compresa tra 12 e 17 anni, con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. In caso di risposta inadeguata a 40 mg di AMGEVITA a settimane alterne, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adulti con malattia di Crohn

In caso di malattia di Crohn, la dose abituale è inizialmente di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguiti da 40 mg a settimane alterne, due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (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 (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi, e successivamente 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con malattia di Crohn

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 40 mg, seguito da 20 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (come due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

La penna preriempita da 40 mg non può essere usata per dispensare la dose da 20 mg. Una siringa preriempita da 20 mg di AMGEVITA è tuttavia disponibile per la dose da 20 mg.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguito da 40 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 160 mg (come quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o come due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Adulti con colite ulcerosa

Per gli adulti affetti da colite ulcerosa, la dose iniziale abituale di AMGEVITA è pari a 160 mg (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 (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi, 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con colite ulcerosa

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg (tramite una sola iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 40 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 160 mg (tramite quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente la dose abituale è di 80 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 80 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Adulti con uveite non infettiva

Per gli adulti affetti da uveite non infettiva, la dose abituale è una dose iniziale pari a 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare ad iniettarsi AMGEVITA per tutto il tempo indicato dal medico.

Nell'uveite non infettiva, i corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con AMGEVITA. AMGEVITA può anche essere somministrato in monoterapia.

Bambini e adolescenti con uveite cronica non infettiva a partire da 2 anni di età

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni e con peso inferiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 20 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

La penna preriempita da 40 mg non può essere utilizzata per la dose da 20 mg. Una siringa preriempita di AMGEVITA da 20 mg è tuttavia disponibile per la dose da 20 mg.

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 40 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

Modo e via di somministrazione

AMGEVITA è somministrato per iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare AMGEVITA sono fornite nel paragrafo "Istruzioni per l'uso".

Se usa più AMGEVITA di quanto deve

Se accidentalmente inietta AMGEVITA più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco. Conservi sempre la scatola di questo medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare AMGEVITA

Se dimentica di fare un'iniezione, deve iniettarsi la dose successiva di AMGEVITA non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

Se interrompe il trattamento con AMGEVITA

La decisione di interrompere l'uso di AMGEVITA deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta in forma da lieve a moderata. Tuttavia, alcuni possono essere gravi e richiedere un trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di AMGEVITA.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti segni di reazione allergica o di insufficienza cardiaca:
- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica;
- gonfiore di viso, mani e piedi;
- difficoltà nella respirazione, difficoltà ad inghiottire;
- respiro affannoso sotto sforzo o in posizione sdraiata o gonfiore ai piedi.

Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:
- segni di infezione come febbre, sensazione di star male, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare;
- stanchezza o debolezza;
- tosse;

- formicolio;
- torpore;
- visione doppia;
- debolezza di braccia o gambe;
- segni di cancro della pelle come una protuberanza o piaga che non guarisce;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema ematico (sangue), come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamenti, pallore.

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con adalimumab.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- reazioni in sede di iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, infezione sinusale e infezione polmonare);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore muscoloscheletrico.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza);
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite);
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster);
- infezioni dell'orecchio;
- infezioni orali (tra cui infezioni dentali ed herpes labiale);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezione delle vie urinarie;
- infezione micotica;
- infezioni articolari;
- tumori benigni;
- cancro della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- sbalzi di umore (tra cui depressione);
- ansia;
- difficoltà a dormire;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore dorso-lombare e dolore alle gambe);
- disturbi della visione;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di capogiro o stanza che ruota);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- rossore;
- ematoma;
- tosse;
- asma;
- respiro affannoso;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, stomaco gonfio, bruciore di stomaco);

- disturbo da reflusso acido;
- sindrome sicca (tra cui occhi secchi e bocca secca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- lividi;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede;
- sudorazione aumentata;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nell'urina;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema;
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamenti o di lividi;
- difficoltà di cicatrizzazione.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- infezioni opportunistiche (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si manifestano quando si abbassano le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- cancro, tra cui cancro che colpisce il sistema linfatico (linfoma) e melanoma (cancro della cute);
- disturbi del sistema immunitario che potrebbero colpire polmoni, cute e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia;
- ictus;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come battiti saltati;
- problemi al cuore che possono causare respiro affannoso o gonfiore alle caviglie;
- attacco cardiaco;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattie polmonari che provocano respiro affannoso (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone);
- versamento della pleura (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà di deglutizione;
- edema facciale;
- infiammazione della cistifellea, calcoli della cistifellea;
- fegato grasso;
- sudorazioni notturne;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione di cute, cuore, polmone, articolazioni e di altri organi);
- sonno interrotto;
- impotenza;

- infiammazioni.

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- leucemia (cancro del sangue del midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- patologie neurologiche (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré che può causare debolezza muscolare, sensazioni anomale, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo);
- arresto cardiaco;
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone);
- perforazione intestinale (foro nella parete dell'intestino);
- epatite (infiammazione del fegato);
- riattivazione dell'epatite B;
- epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal proprio sistema immunitario);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle);
- sindrome di Stevens-Johnson (reazione rischiosa per la vita con sintomi simil-influenzali ed eruzione cutanea con vescicole);
- edema facciale associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria);
- sindrome simil-lupoide;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro cancro del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- sarcoma di Kaposi, una rara forma di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle;
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare);
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti, l'aumento di peso è stato basso).

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con adalimumab possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi bassa;
- conta dei globuli rossi bassa;
- ipidi nel sangue aumentati;
- enzimi epatici aumentati.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi aumentata;
- conta delle piastrine ridotta;
- acido urico nel sangue aumentato;
- sodio nel sangue anormale;
- calcio nel sangue diminuito;
- fosfato nel sangue diminuito;
- zuccheri nel sangue aumentati;
- latticodeidrogenasi nel sangue aumentata;
- autoanticorpi presenti nel sangue;
- potassio nel sangue diminuito.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- bilirubina nel sangue elevata (esame epatico del sangue).

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- conta di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine bassa.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AMGEVITA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola penna di AMGEVITA può essere conservata a temperature fino ad un massimo di 25°C per un periodo massimo di 14 giorni. La penna preriempita deve essere protetta dalla luce e deve essere gettata via se non usata entro il periodo di 14 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AMGEVITA
- Il principio attivo è adalimumab. Ogni penna preriempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,4 mL di soluzione.
- Gli altri eccipienti sono acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di AMGEVITA e contenuto della confezione

AMGEVITA è una soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione contiene 1, 2 o 6 penne preriempite monouso SureClick da 40 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

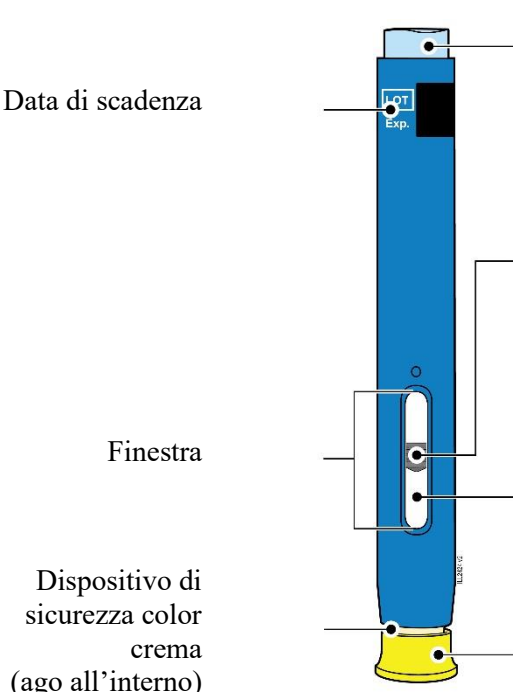
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

ISTRUZIONI PER L'USO 40 mg/0,4 mL

Guida alle parti della penna preriempita SureClick



40 mg/0,4 mL

1 Informazioni importanti da conoscere prima di eseguire l'iniezione di AMGEVITA

- È importante non procedere autonomamente all'iniezione senza prima aver letto e compreso pienamente le presenti Istruzioni per l'uso e aver ricevuto un'apposita formazione da parte del medico o dell'operatore sanitario.
- **Non** utilizzare la penna preriempita se la confezione risulta danneggiata o il sigillo di chiusura non è integro.
- **Non** utilizzare la penna preriempita dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.
- **Non** agitare mai la penna preriempita.
- **Non** rimuovere il tappo giallo dalla penna preriempita finché non si è pronti per l'iniezione.
- **Non** utilizzare la penna preriempita se è stata congelata.
- **Non** utilizzare la penna preriempita se è caduta su una superficie dura. Alcune parti della penna preriempita potrebbero essersi rotte, anche se il danno potrebbe non essere visibile. Utilizzare una nuova penna preriempita e rivolgersi al medico o all'operatore sanitario.

Importante: tenere la penna preriempita e il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

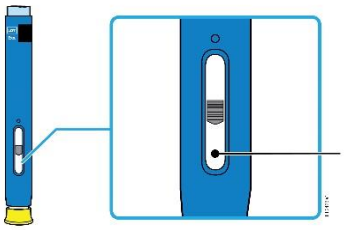
2	**Preparazione per l'iniezione di AMGEVITA**

2a	**Attendere 15-30 minuti affinché la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente.**

ATTENDERE
15-30
minuti

- Estrarre il numero di penne preriempite necessarie per l'iniezione e rimettere in frigorifero eventuali penne preriempita non utilizzate.
- Lasciare che la penna preriempita si riscaldi naturalmente.
- **Non** riscaldare la penna preriempita usando acqua calda, forno a microonde o la luce diretta del sole.
- **Non** agitare mai la penna preriempita.
- **Non** rimettere la penna preriempita in frigorifero una volta che ha raggiunto la temperatura ambiente.
- L'uso della penna preriempita a temperatura ambiente assicura che venga somministrata la dose completa tramite un'iniezione più confortevole.

2b	**Ispezionare il medicinale. Deve essere limpido, da incolore a leggermente giallo.**

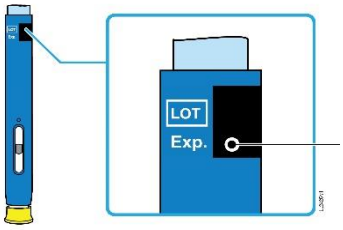


Medicinale

- È corretto osservare la presenza di bolle d'aria nella penna preriempita.
- **Non** usare se il medicinale è torbido, di colore alterato o contiene frammenti o particelle.

Importante: se il medicinale è torbido, di colore alterato o contiene frammenti o particelle, o se la penna preriempita è danneggiata o scaduta, rivolgersi al medico o all'operatore sanitario.

2c	**Controllare la data di scadenza (EXP) e ispezionare la penna preriempita per accertarsi dell'assenza di danni.**

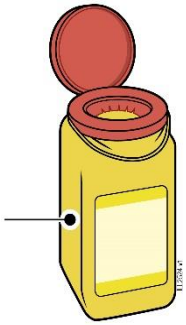


Data di scadenza

- **Non** utilizzare la penna preriempita se la data di scadenza è stata superata.
- **Non** utilizzare la penna preriempita se:
  - il tappo giallo è mancante o non è fissato saldamente;
  - una qualsiasi parte è incrinata o rotta;
  - la penna è caduta su una superficie dura.
- Accertarsi di avere il medicinale e il dosaggio corretti.

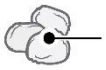
3	**Preparazione per l'iniezione**
3a	**Raccogliere e porre il seguente materiale per l'iniezione su una superficie pulita, piana e ben illuminata.**

Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti



Salvietta imbevuta di alcol

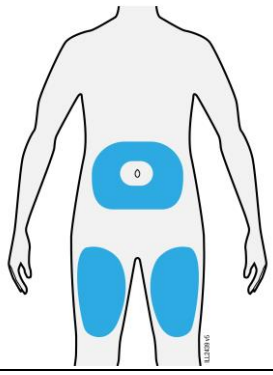
Cerotto



Batuffolo di cotone o tampone di garza

- Penna preriempita AMG EVITA (a temperatura ambiente)
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti
- Salvietta imbevuta di alcol
- Cerotto
- Batuffolo di cotone o tampone di garza

3b	**Eseguire l’iniezione in 1 di queste sedi.**



- Eseguire l’iniezione nella parte anteriore della coscia o nell’addome (ad eccezione dell’area di 5 centimetri attorno all’ombelico).
- Scegliere una sede diversa per ogni iniezione.
- Lavare le mani accuratamente con acqua e sapone.
- Pulire la sede di iniezione con una salvietta imbevuta di alcol.
- Lasciare asciugare la pelle.
- **Non** toccare più l’area disinfettata prima dell’iniezione.

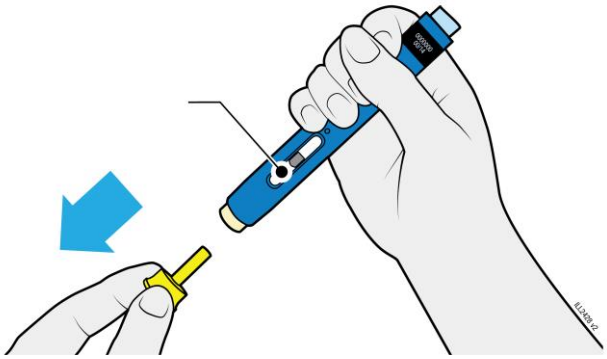
Importante: evitare aree con cicatrici, smagliature o aree in cui la pelle presenti dolorabilità, lividi, arrossamento o indurimento.

4	**Esecuzione dell’iniezione di AMGEVITA**

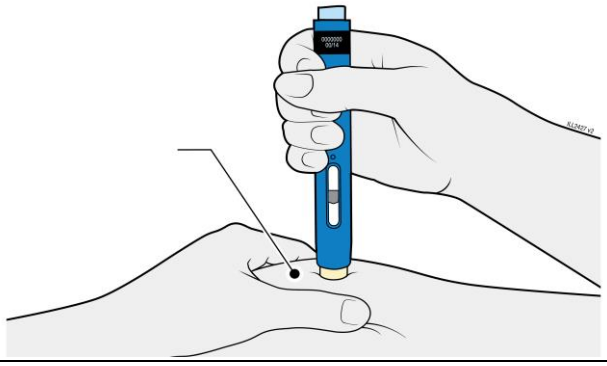
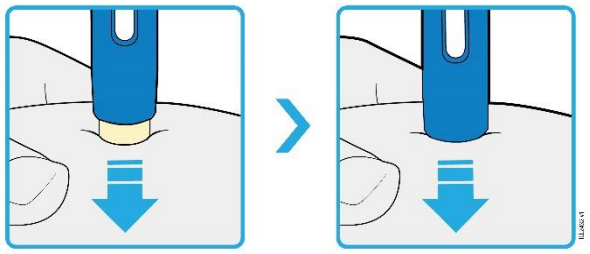
Importante: rimuovere il tappo giallo solo quando è possibile eseguire immediatamente l’iniezione (entro 5 minuti), poiché il medicinale può essiccarsi. Non rimettere il tappo.

4a	**Tenere la penna preriempita in modo che la finestra sia visibile. Estrarre in modo deciso il tappo giallo.** **Potrebbe essere necessario esercitare una certa forza.**

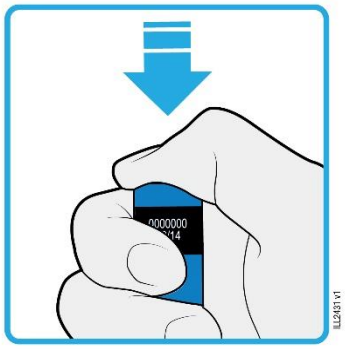
La finestra deve essere visibile



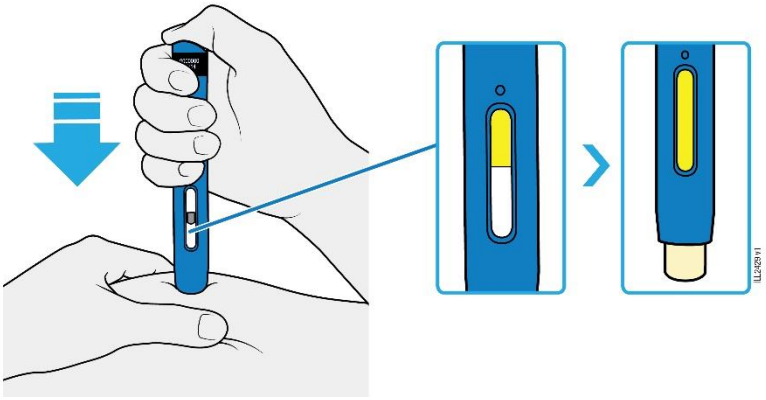
- **Non** ruotare, piegare o muovere avanti e indietro il tappo giallo durante la sua estrazione.
- **Non** rimettere mai il cappuccio dell’ago sulla penna. Potrebbe danneggiare l’ago.
- **Non** inserire le dita nel dispositivo di sicurezza color crema.
- È normale osservare la presenza di una goccia di medicinale all’estremità dell’ago o del dispositivo di sicurezza color crema.

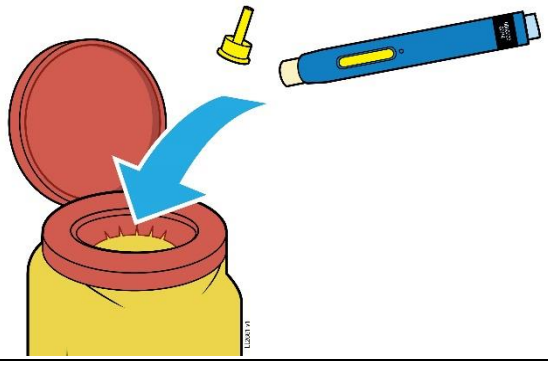
4b	**Afferrare la pelle in modo da creare una plica cutanea con superficie tesa a livello della sede di iniezione. Applicare il dispositivo di sicurezza color crema direttamente contro la plica cutanea.**
AFFERRARE la pelle a livello della sede di iniezione 	
• Continuare a tenere la **plica cutanea** fino al completamento dell'iniezione. • Accertarsi che la finestra sia visibile. • Accertarsi che la penna preriempita sia posizionata verticalmente sulla sede di iniezione (formando un angolo di 90 gradi).	
PREMERE **e tenere contro la pelle** 	
4c	**Premere con decisione la penna preriempita fino a quando il dispositivo di sicurezza color crema cessa di muoversi. Tenere premuta la penna preriempita; non sollevare.**
•	Il dispositivo di sicurezza color crema spinge e sblocca il pulsante azzurro di avvio.

PREMERE
il pulsante azzurro di avvio



4d	**Continuando a premere la penna preriempita verso il basso, premere il pulsante azzurro di avvio per iniziare l'iniezione.**
•	È possibile udire o avvertire uno scatto.
•	La finestra inizia a diventare gialla.
•	È corretto rilasciare il pulsante azzurro di avvio.

OSSERVARE e VERIFICARE che la finestra diventi completamente gialla	
	
4e	**Continuare a premere la penna preriempita verso il basso. Quando la finestra è completamente gialla, l'iniezione è completa.**
• Il completamento dell'iniezione può richiedere fino a **10** secondi. • Si potrebbe udire o avvertire uno scatto. • Sollevare la penna preriempita e allontanarla dalla pelle. • Il dispositivo di sicurezza color crema si blocca attorno all'ago. **Importante:** se la finestra non è diventata completamente gialla o se si ha l'impressione che l'erogazione del medicinale sia ancora in corso, ciò indica che non si è ricevuta una dose completa. Rivolgersi immediatamente al medico o all'operatore sanitario.	

5	**Smaltimento di AMGEVITA ed esame della sede di iniezione**
	
Importante: non gettare la penna preriempita nei rifiuti domestici.	
5a	**Dopo l'uso, riporre la penna preriempita usata e il tappo giallo nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti**
•	**Non** riutilizzare la penna preriempita
•	**Non** toccare il dispositivo di sicurezza color crema
5b	**Esaminare la sede di iniezione.**
•	**Non** sfregare la sede di iniezione.
•	Se si nota la presenza di sangue, tenere premuto un batuffolo di cotone o un tampone di garza sulla sede di iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

AMGEVITA 80 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
adalimumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le consegnerà una **Scheda Promemoria per il Paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza, che ha bisogno di sapere prima della somministrazione di AMGEVITA e durante il trattamento con AMGEVITA. Conservi questa **Scheda Promemoria per il Paziente**.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA
3. Come usare AMGEVITA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AMGEVITA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è AMGEVITA e a cosa serve

AMGEVITA contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (di difesa) dell'organismo.

AMGEVITA è indicato per il trattamento delle malattie infiammatorie di seguito elencate:
- Artrite reumatoide
- Artrite idiopatica giovanile poliarticolare
- Artrite correlata a entesite
- Spondilite anchilosante
- Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo contenuto in AMGEVITA, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, AMGEVITA diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L’artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite reumatoide negli adulti. Se soffre di artrite reumatoide di grado da moderato a grave, inizialmente possono essere assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se la risposta a tali farmaci non è soddisfacente, le verrà dato AMGEVITA per trattare l’artrite reumatoide.

AMGEVITA può essere anche utilizzato per il trattamento dell’artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

AMGEVITA rallenta la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Generalmente AMGEVITA è usato con il metotressato. Se il medico decide che il trattamento con metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite correlata a entesite

L’artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l’artrite correlata a entesite sono malattie infiammatorie delle articolazioni che di solito si manifestano per la prima volta durante l’infanzia.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite idiopatica giovanile poliarticolare in pazienti dai 2 anni di età e l’artrite correlata a entesite in pazienti dai 6 anni di età. Alla diagnosi possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se la risposta a questi farmaci non dovesse essere adeguata, le sarà somministrato AMGEVITA per il trattamento dell’artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell’artrite correlata a entesite.

Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

AMGEVITA è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante, assumerà prima altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

Artrite psoriasica

L’artrite psoriasica è un’infiammazione delle articolazioni associata alla psoriasi.

AMGEVITA è usato per trattare l’artrite psoriasica negli adulti. AMGEVITA rallenta il danno alla cartilagine ed alle ossa delle articolazioni causato dalla malattia e migliora la funzionalità fisica.

Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l’ispessimento e il sollevamento dal letto dell’unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce ad un aumento della produzione di cellule cutanee.

AMGEVITA è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. AMGEVITA è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini e adolescenti da 4 a 17 anni per i quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Idrosadenite suppurativa in adulti e adolescenti

L'idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della cute e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (foruncoli) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della cute, come la regione sottomammaria, le ascelle, l'interno cosce, l'inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

AMGEVITA è utilizzato per trattare l'idrosadenite suppurativa negli adulti e negli adolescenti dai 12 anni di età. AMGEVITA può ridurre il numero di noduli e di ascessi che lei ha e il dolore che spesso è associato a questa malattia. Inizialmente, potrebbe ricevere altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene a questi medicinali, riceverà AMGEVITA.

Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'infiammazione del tratto digerente.

AMGEVITA è usato per trattare la malattia di Crohn negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se soffre della malattia di Crohn, le verranno prima somministrati altri farmaci. Nel caso in cui lei non risponda in maniera sufficientemente adeguata a questi farmaci, le verrà somministrato AMGEVITA per ridurre segni e sintomi della malattia di Crohn.

Colite ulcerosa negli adulti e nei bambini

La colite ulcerosa è un'infiammazione dell'intestino crasso.

AMGEVITA è usato per trattare la colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti e nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Se è affetto da colite ulcerosa inizialmente potrebbe assumere altri farmaci. Nel caso in cui non sia in grado di ottenere una risposta adeguata con questi farmaci, assumerà AMGEVITA per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Uveite non infettiva negli adulti e nei bambini

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio.

AMGEVITA è impiegato per il trattamento di
- Adulti affetti da uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio.
- Bambini dai 2 anni di età con uveite non infettiva cronica con infiammazione che interessa la parte anteriore dell'occhio.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). AMGEVITA agisce riducendo questa infiammazione.

2. Cosa deve sapere prima di usare AMGEVITA

Non usi AMGEVITA:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- in presenza di un'infezione grave, incluse tubercolosi attiva, sepsi (infezione del sangue) o altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate a un sistema immunitario indebolito) (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.
- in presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare AMGEVITA:

Reazioni allergiche

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso di costrizione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più AMGEVITA e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere rischiose per la vita.

Infezioni

- In caso d'infezione, incluse infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con AMGEVITA. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con AMGEVITA. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è compromessa. Queste infezioni possono essere gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni opportunistiche e sepsi che possono, in rari casi, essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe raccomandare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, prima di iniziare la terapia con AMGEVITA il medico dovrà controllare se lei presenta segni o sintomi di tubercolosi. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua storia medica e appropriati esami clinici (per es., una radiografia del torace e il test della tubercolina). L'esecuzione e i risultati di tali esami devono essere registrati nella **Scheda Promemoria per il Paziente**. È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi.
- La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento preventivo per la tubercolosi.
- Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre moderata) o di altre infezioni.

Viaggio/infezione ricorrente

- Avvisi il medico se risiede o viaggia in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono endemiche.
- Avvisi il medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico se lei è portatore del virus dell'epatite B (HBV), se ha un'infezione in fase attiva da virus dell'epatite B o se pensa di poter essere a rischio di contrarre il virus dell'epatite B. Il medico la deve testare per l'infezione da virus dell'epatite B. L'assunzione di AMGEVITA può causare la riattivazione del virus dell'epatite B nei soggetti che risultano portatori di questo virus. In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a rischio la vita del paziente.

Età superiore a 65 anni

- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di AMGEVITA. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con AMGEVITA. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Intervento chirurgico o procedure dentistiche

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo AMGEVITA. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di AMGEVITA.

Malattia demielinizzante

- Se è affetto o sviluppa malattia demielinizzante come la sclerosi multipla, il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con AMGEVITA. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini contengono forme vive ma indebolite di batteri o virus che causano malattie che possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con AMGEVITA. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di AMGEVITA, si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.
- Se ha assunto AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione che lei ha assunto durante la gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con AMGEVITA, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto problemi di cuore. Se si manifestano nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, fiato corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico. Il medico deciderà se può assumere AMGEVITA.

Febbre, lividi, sanguinamento o aspetto pallido

- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule del sangue sufficiente, tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un sanguinamento. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facili sanguinamenti o aspetto pallido, si rivolga immediatamente al medico. Quest'ultimo potrebbe decidere di interrompere la terapia.

Cancro

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, molto raramente si sono manifestati alcuni tipi di cancro. I pazienti affetti da artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare linfoma (un cancro che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un cancro che colpisce il sangue e il midollo osseo).
- Se lei assume AMGEVITA, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri cancri può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con adalimumab, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con AMGEVITA.
- Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di cancro della cute non melanotico. Se nel corso della terapia, o successivamente ad essa, dovessero comparire nuove lesioni cutanee o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di cancri, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (COPD) trattati con un altro anti-TNF. Se soffre di COPD, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con AMGEVITA può portare alla manifestazione di una sindrome simil-lupoide. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista deve registrare il nome dello stesso ed il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato sulla sua scheda paziente. Lei può prendere nota di questi dettagli in caso le venissero chiesti in futuro.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare AMGEVITA.

- Non dare AMGEVITA a bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età inferiore ai 2 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con psoriasi a placche di età inferiore ai 4 anni.

- Non dare AMGEVITA a bambini con malattia di Crohn o colite ulcerosa di età inferiore ai 6 anni.

Altri medicinali e AMGEVITA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

AMGEVITA può essere assunto sia con il metotressato che con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale), steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

AMGEVITA non deve essere preso in concomitanza con farmaci contenenti come principio attivo anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di contrarre infezioni gravi. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con AMGEVITA.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- AMGEVITA deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto AMGEVITA durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia, ma che non avevano ricevuto AMGEVITA.
- AMGEVITA può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume AMGEVITA durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione.
- É importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario dell'utilizzo di AMGEVITA durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per maggiori informazioni sulle vaccinazioni consulti la sezione "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

AMGEVITA può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di AMGEVITA, si possono avere disturbi della visione e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

AMGEVITA contiene sodio

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

3. Come usare AMGEVITA

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

<u>Adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante</u>

AMGEVITA è iniettato sotto la cute (uso sottocutaneo). In pazienti adulti con artrite reumatoide, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante e artrite psoriasica, il normale dosaggio è di 40 mg a settimane alterne, somministrato in un'unica dose.

Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con AMGEVITA. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, AMGEVITA può essere somministrato da solo.

Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con AMGEVITA, il medico può decidere di prescriverle 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

<u>Adulti con psoriasi a placche</u>

La dose abituale per gli adulti affetti da psoriasi a placche è rappresentata da una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da una dose pari a 40 mg, somministrata a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Lei deve continuare il trattamento con AMGEVITA per il tempo indicato dal medico. In base alla risposta clinica, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Adulti con idrosadenite suppurativa

La dose abituale per l'idrosadenite suppurativa è una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg) due settimane dopo. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg a settimana o 80 mg a settimane alterne, come prescritto dal medico. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adolescenti con idrosadenite suppurativa di età compresa tra 12 e 17 anni, con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose raccomandata di AMGEVITA è una dose iniziale di 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. In caso di risposta inadeguata a 40 mg di AMGEVITA a settimane alterne, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Adulti con malattia di Crohn

In caso di malattia di Crohn, la dose abituale è inizialmente di 80 mg seguiti da 40 mg a settimane alterne, due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (somministrata in due iniezioni da 80 mg in un giorno o in una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi, e successivamente 40 mg a settimane alterne. In funzione della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con malattia di Crohn

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 40 mg, seguito da 20 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg seguita da 40 mg due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

La penna preriempita da 40 mg non può essere usata per dispensare la dose da 20 mg. Una siringa preriempita da 20 mg di AMGEVITA è tuttavia disponibile per la dose da 20 mg.

Bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 40 kg

All'inizio, il regime di dose abituale è di 80 mg, seguito da 40 mg due settimane più tardi. Se è richiesta una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi.

Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne. A seconda della risposta del bambino, il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Adulti con colite ulcerosa

Per gli adulti affetti da colite ulcerosa, la dose iniziale abituale di AMGEVITA è pari a 160 mg (somministrata in due iniezioni da 80 mg in un giorno o in una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg due settimane più tardi, 40 mg a settimane alterne. In funzione

della risposta clinica, il medico potrebbe aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Bambini e adolescenti con colite ulcerosa

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 80 mg seguita da 40 mg (tramite una sola iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 40 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 40 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) seguita da 80 mg dopo due settimane. Successivamente la dose abituale è di 80 mg a settimane alterne.

I pazienti che compiono 18 anni mentre assumono 80 mg a settimane alterne devono continuare la dose prescritta.

Adulti con uveite non infettiva

Per gli adulti affetti da uveite non infettiva, la dose abituale è una dose iniziale pari a 80 mg, seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare ad iniettarsi AMGEVITA per tutto il tempo indicato dal medico.

Nell'uveite non infettiva, i corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con AMGEVITA. AMGEVITA può anche essere somministrato in monoterapia.

Bambini e adolescenti con uveite cronica non infettiva a partire da 2 anni di età

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni e con peso inferiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 20 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

La penna preriempita da 40 mg non può essere utilizzata per la dose da 20 mg. Una *siringa* preriempita di AMGEVITA da 20 mg è tuttavia disponibile per la dose da 20 mg.

Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg

La dose abituale di AMGEVITA è di 40 mg somministrati a settimane alterne con metotressato.

Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

Modo e via di somministrazione

AMGEVITA è somministrato per iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare AMGEVITA sono fornite nel paragrafo "Istruzioni per l'uso".

Se usa più AMGEVITA di quanto deve

Se accidentalmente inietta AMGEVITA più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco. Conservi sempre la scatola di questo medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare AMGEVITA

Se dimentica di fare un'iniezione, deve iniettarsi la dose successiva di AMGEVITA non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

Se interrompe il trattamento con AMGEVITA

La decisione di interrompere l'uso di AMGEVITA deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte degli effetti indesiderati si presenta in forma da lieve a moderata. Tuttavia, alcuni possono essere gravi e richiedere un trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di AMGEVITA.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti segni di reazione allergica o di insufficienza cardiaca:
- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica;
- gonfiore di viso, mani e piedi;
- difficoltà nella respirazione, difficoltà ad inghiottire;
- respiro affannoso sotto sforzo o in posizione sdraiata o gonfiore dei piedi.

Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:
- segni di infezione come febbre, sensazione di star male, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare;
- stanchezza o debolezza;
- tosse;
- formicolio;
- torpore;
- visione doppia;
- debolezza delle braccia o gambe;
- segni di cancro della pelle come una protuberanza o piaga che non guarisce;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema ematico (sangue), come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamenti, pallore.

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con adalimumab.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- reazioni in sede di iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, infezione sinusale e infezione polmonare);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;

- eruzione cutanea;
- dolore muscoloscheletrico.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza);
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite);
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster);
- infezioni dell'orecchio;
- infezioni orali (tra cui infezioni dentarie ed herpes labiale);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezione delle vie urinarie;
- infezione micotica;
- infezioni articolari;
- tumori benigni;
- cancro della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- sbalzi di umore (tra cui depressione);
- ansia;
- difficoltà a dormire;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore dorso-lombare e dolore alle gambe);
- disturbi della visione;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di capogiro o stanza che ruota);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- rossore;
- ematoma;
- tosse;
- asma;
- respiro affannoso;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, stomaco gonfio, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome sicca (tra cui occhi secchi e bocca secca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- lividi;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede;
- sudorazione aumentata;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nell' urina;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema;
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamenti o di lividi;
- difficoltà di cicatrizzazione.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- infezioni opportunistiche (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si manifestano quando si abbassano le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- cancro, tra cui cancro che colpisce il sistema linfatico (linfoma) e melanoma (cancro della cute);
- disturbi del sistema immunitario che potrebbero colpire polmoni, cute e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia;
- ictus;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come battiti saltati;
- problemi al cuore che possono causare respiro affannoso o gonfiore alle caviglie;
- attacco cardiaco;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattie polmonari che provocano respiro affannoso (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone);
- versamento della pleura (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà di deglutizione;
- edema facciale;
- infiammazione della cistifellea, calcoli della cistifellea;
- fegato grasso;
- sudorazioni notturne;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione di cute, cuore, polmone, articolazioni e di altri organi);
- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazioni.

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- leucemia (cancro del sangue del midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- patologie neurologiche (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré che può causare debolezza muscolare, sensazioni anomale, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo);
- arresto cardiaco;
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone);
- perforazione intestinale (foro nella parete dell'intestino);
- epatite (infiammazione del fegato);
- riattivazione dell'epatite B;
- epatite autoimmune (infiammazione del fegato causata dal proprio sistema immunitario);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni della pelle);
- sindrome di Stevens-Johnson (reazione rischiosa per la vita con sintomi simil-influenzali ed eruzione cutanea con vescicole);

- edema facciale associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria);
- sindrome simil-lupoide;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro cancro del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- sarcoma di Kaposi, una rara forma di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle;
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare);
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti, l'aumento di peso è stato basso).

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con adalimumab possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi bassa;
- conta dei globuli rossi bassa;
- lipidi nel sangue aumentati;
- enzimi epatici aumentati.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- conta dei globuli bianchi aumentata;
- conta delle piastrine ridotta;
- acido urico nel sangue aumentato;
- sodio nel sangue anormale;
- calcio nel sangue diminuito;
- fosfato nel sangue diminuito;
- zuccheri nel sangue aumentati;
- latticodeidrogenasi nel sangue aumentata;
- autoanticorpi presenti nel sangue;
- potassio nel sangue diminuito.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- bilirubina nel sangue elevata (esame epatico del sangue).

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1 000)
- conta di globuli bianchi, globuli rossi e piastrine bassa.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare AMGEVITA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola penna di AMGEVITA può essere conservata a temperature fino ad un massimo di 25°C per un periodo massimo di 14 giorni. La penna preriempita deve essere protetta dalla luce e deve essere gettata via se non usata entro il periodo di 14 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AMGEVITA
- Il principio attivo è adalimumab. Ogni penna preriempita contiene 80 mg di adalimumab in 0,8 mL di soluzione.
- Gli altri eccipienti sono acido L-lattico, saccarosio, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di AMGEVITA e contenuto della confezione

AMGEVITA è una soluzione limpida e da incolore a leggermente gialla.

Ogni confezione contiene 1, 2 o 3 penne preriempite monouso SureClick da 80 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore
Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

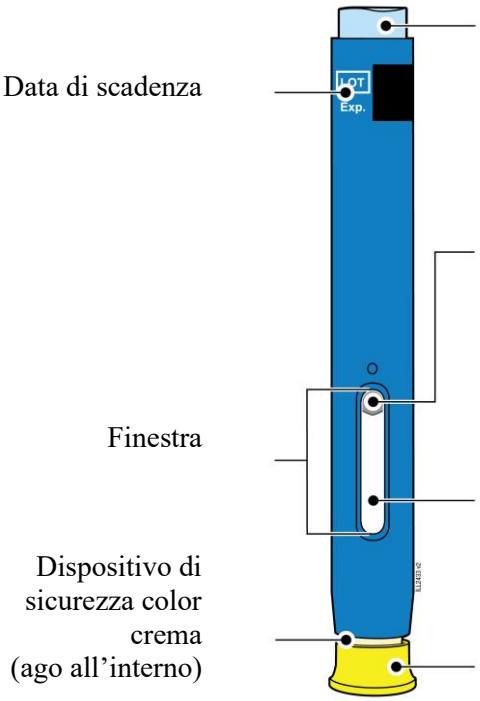
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

ISTRUZIONI PER L'USO 80 mg/0,8 mL

Guida alle parti della penna preriempita SureClick



80 mg/0,8 mL

1	Informazioni importanti da conoscere prima di eseguire l'iniezione di AMGEVITA

- È importante non procedere autonomamente all'iniezione senza prima aver letto e compreso pienamente le presenti Istruzioni per l'uso e aver ricevuto un'apposita formazione da parte del medico o dell'operatore sanitario.
- **Non** utilizzare la penna preriempita se la confezione risulta danneggiata o il sigillo di chiusura non è integro.
- **Non** utilizzare la penna preriempita dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.
- **Non** agitare mai la penna preriempita.
- **Non** rimuovere il tappo giallo dalla penna preriempita finché non si è pronti per l'iniezione.
- **Non** utilizzare la penna preriempita se è stata congelata.
- **Non** utilizzare la penna preriempita se è caduta su una superficie dura. Alcune parti della penna preriempita potrebbero essersi rotte, anche se il danno potrebbe non essere visibile. Utilizzare una nuova penna preriempita e rivolgersi al medico o all'operatore sanitario.

Importante: tenere la penna preriempita e il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

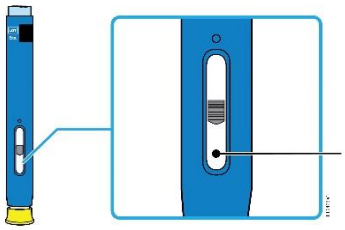
2	**Preparazione per l'iniezione di AMGEVITA**

2a	**Attendere 15-30 minuti affinché la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente.**

ATTENDERE
15-30
minuti

- Estrarre il numero di penne preriempite necessarie per l'iniezione e rimettere in frigorifero eventuali penne preriempita non utilizzate.
- Lasciare che la penna preriempita si riscaldi naturalmente.
- **Non** riscaldare la penna preriempita usando acqua calda, forno a microonde o la luce diretta del sole.
- **Non** agitare mai la penna preriempita.
- **Non** rimettere la penna preriempita in frigorifero una volta che ha raggiunto la temperatura ambiente.
- L'uso della penna preriempita a temperatura ambiente assicura che venga somministrata la dose completa tramite un'iniezione più confortevole.

2b	**Ispezionare il medicinale. Deve essere limpido, da incolore a leggermente giallo.**

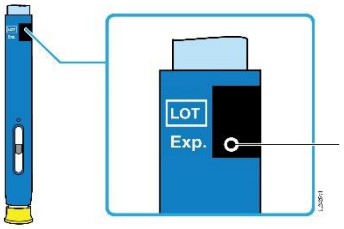


Medicinale

- È corretto osservare la presenza di bolle d'aria nella penna preriempita.
- **Non** usare se il medicinale è torbido, di colore alterato o contiene frammenti o particelle.

Importante: se il medicinale è torbido, di colore alterato o contiene frammenti o particelle, o se la penna preriempita è danneggiata o scaduta, rivolgersi al medico o all'operatore sanitario.

2c	**Controllare la data di scadenza (EXP) e ispezionare la penna preriempita per accertarsi dell'assenza di danni.**

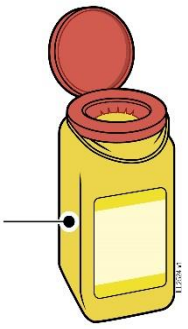


Data di scadenza

- **Non** utilizzare la penna preriempita se la data di scadenza è stata superata.
- **Non** utilizzare la penna preriempita se:
  - il tappo giallo è mancante o non è fissato saldamente;
  - una qualsiasi parte è incrinata o rotta;
  - la penna è caduta su una superficie dura.
- Accertarsi di avere il medicinale e il dosaggio corretti.

3	**Preparazione per l'iniezione**
3a	**Raccogliere e porre il seguente materiale per l'iniezione su una superficie pulita, piana e ben illuminata.**

Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti



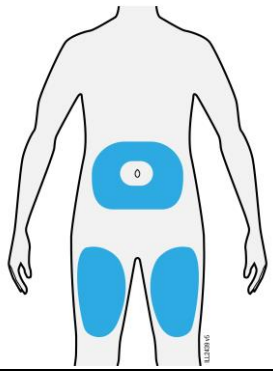
Salvietta imbevuta di alcol

Cerotto

Batuffolo di cotone o tampone di garza

- Penna preriempita AMGEVITA (a temperatura ambiente)
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti
- Salvietta imbevuta di alcol
- Cerotto
- Batuffolo di cotone o tampone di garza

3b	**Eseguire l’iniezione in 1 di queste sedi.**



- Eseguire l’iniezione nella parte anteriore della coscia o nell’addome (ad eccezione dell’area di 5 centimetri attorno all’ombelico).
- Scegliere una sede diversa per ogni iniezione.
- Lavare le mani accuratamente con acqua e sapone.
- Pulire la sede di iniezione con una salvietta imbevuta di alcol.
- Lasciare asciugare la pelle.
- **Non** toccare più l’area disinfettata prima dell’iniezione.

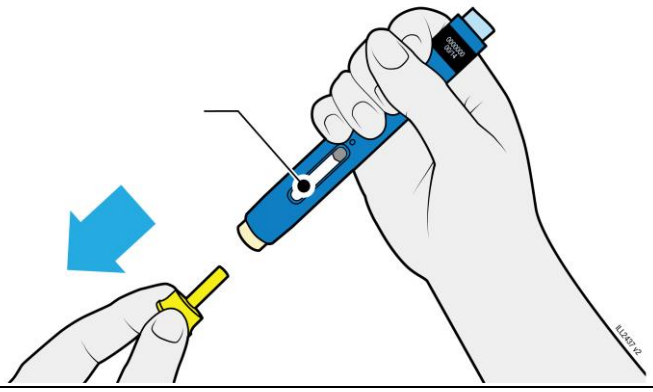
Importante: evitare aree con cicatrici, smagliature o aree in cui la pelle presenti dolorabilità, lividi, arrossamento o indurimento.

4	**Esecuzione dell’iniezione di AMGEVITA**

Importante: rimuovere il tappo giallo solo quando è possibile eseguire immediatamente l’iniezione (entro 5 minuti), poiché il medicinale può essiccarsi. Non rimettere il tappo.

4a	**Tenere la penna preriempita in modo che la finestra sia visibile. Estrarre in modo deciso il tappo giallo.** **Potrebbe essere necessario esercitare una certa forza.**

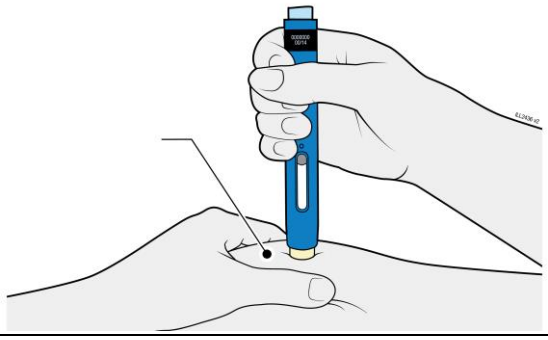
La finestra deve essere visibile



- **Non** ruotare, piegare o muovere avanti e indietro il tappo giallo durante la sua estrazione.
- **Non** rimettere mai il cappuccio dell’ago sulla penna. Potrebbe danneggiare l’ago.
- **Non** inserire le dita nel dispositivo di sicurezza color crema.
- È normale osservare la presenza di una goccia di medicinale all’estremità dell’ago o del dispositivo di sicurezza color crema.

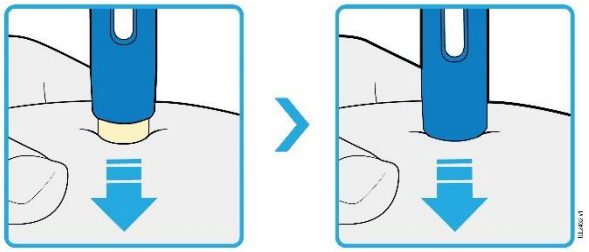
4b	**Afferrare la pelle in modo da creare una plica cutanea con superficie tesa a livello della sede di iniezione. Applicare il dispositivo di sicurezza color crema direttamente contro la plica cutanea.**

AFFERRARE la pelle
a livello della sede di iniezione



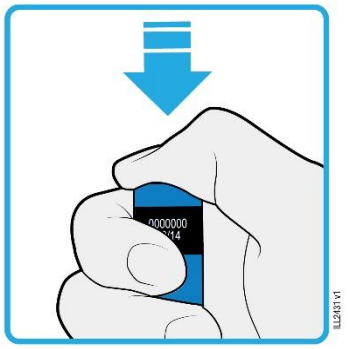
- Continuare a tenere la **plica cutanea** fino al completamento dell'iniezione.
- Accertarsi che la finestra sia visibile.
- Accertarsi che la penna preriempita sia posizionata verticalmente sulla sede di iniezione (formando un angolo di 90 gradi).

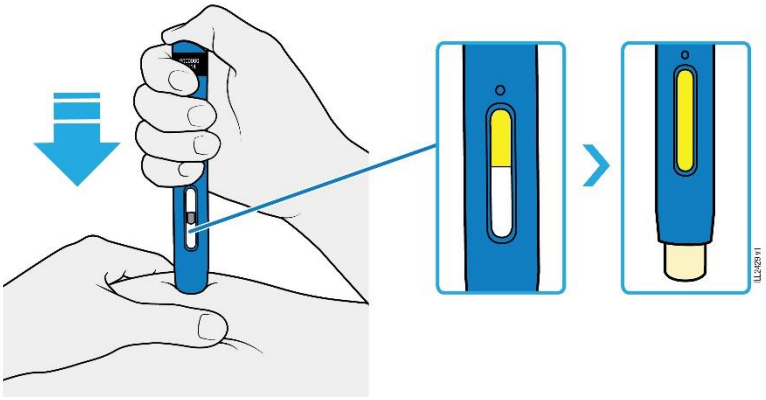
PREMERE
e tenere contro la pelle

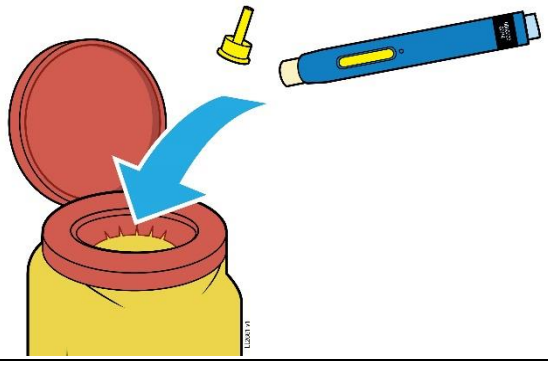


4c	**Premere con decisione la penna preriempita fino a quando il dispositivo di sicurezza color crema cessa di muoversi. Tenere premuta la penna preriempita; non sollevare.**

- Il dispositivo di sicurezza color crema spinge e sblocca il pulsante azzurro di avvio.

PREMERE **il pulsante azzurro di avvio** 	
4d	**Continuando a premere la penna preriempita verso il basso, premere il pulsante azzurro di avvio per iniziare l'iniezione.**
•	È possibile udire o avvertire uno scatto.
•	La finestra inizia a diventare gialla.
•	È corretto rilasciare il pulsante azzurro di avvio.

OSSERVARE e VERIFICARE che la finestra diventi completamente gialla	
	
4e	**Continuare a premere la penna preriempita verso il basso. Quando la finestra è completamente gialla, l'iniezione è completa.**
• Il completamento dell'iniezione può richiedere fino a **15** secondi. • Si potrebbe udire o avvertire uno scatto. • Sollevare la penna preriempita e allontanarla dalla pelle. • Il dispositivo di sicurezza color crema si blocca attorno all'ago. **Importante:** se la finestra non è diventata completamente gialla o se si ha l'impressione che l'erogazione del medicinale sia ancora in corso, ciò indica che non si è ricevuta una dose completa. Rivolgersi immediatamente al medico o all'operatore sanitario.	

5	**Smaltimento di AMGEVITA ed esame della sede di iniezione**
	
Importante: non gettare la penna preriempita nei rifiuti domestici.	
5a	**Subito dopo l'uso, riporre la penna preriempita usata e il tappo giallo nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.**
•	**Non** riutilizzare la penna preriempita
•	**Non** toccare il dispositivo di sicurezza color crema

5b	**Esaminare la sede di iniezione.**
•	**Non** sfregare la sede di iniezione.
•	Se si nota la presenza di sangue, tenere premuto un batuffolo di cotone o un tampone di garza sulla sede di iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.