

ALLEGATO 1

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.
Kromea 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.

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

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita.

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Kromea, in combinazione con metotressato, è indicato per:

- il trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo quando la risposta ai farmaci anti-reumatici modificanti la malattia, compreso il metotressato, risulta inadeguata.
- il trattamento dell'artrite reumatoide severa, attiva e progressiva in pazienti adulti non precedentemente trattati con il metotressato.

Idacio può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuato con metotressato è controindicato.

Adalimumab in combinazione con metotressato, inibisce la progressione del danno strutturale, valutata radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica.

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

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

Artrite associata ad entesite

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

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

Kromea è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante severa e attiva con una inadeguata risposta alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

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

Artrite psoriasica

Kromea è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs) è stata inadeguata. È stato dimostrato che adalimumab migliora la funzionalità fisica e riduce la percentuale di progressione del danno articolare periferico rilevato radiograficamente in pazienti affetti dalla forma poliarticolare simmetrica della malattia (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi

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

Psoriasi a placche pediatrica

Kromea è indicato per il trattamento della psoriasi a placche cronica severa in bambini e adolescenti dai 4 anni di età che abbiano avuto una risposta inadeguata, o che presentino controindicazioni alla terapia topica e alla fototerapia.

Malattia di Crohn

Kromea 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 e a dosaggio adeguato a base di corticosteroidi e/o di un immunosoppressore, o nei pazienti intolleranti a tali terapie o che presentino controindicazioni mediche ad esse.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Kromea è indicato nel trattamento della malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo nei pazienti pediatrici (dai 6 anni di età) che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia

convenzionale, inclusa la terapia nutrizionale primaria e a una terapia a base di un corticosteroide e/o di un immunomodulante, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Colite ulcerosa

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

Uveite

Kromea è indicato per il trattamento dell'uveite non-infettiva intermedia, posteriore e della 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 controindicato.

Uveite pediatrica

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

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

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

Alcuni pazienti che in monoterapia mostrano una riduzione della risposta con 40 mg di Kromea a settimane alterne potrebbero beneficiare di un aumento del dosaggio a 40 mg di adalimumab ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

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

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Sospensione della dose

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

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

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

La dose raccomandata di Kromea 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 Kromea 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, a partire 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 presentato una risposta soddisfacente entro tale periodo.

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

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Malattia di Crohn

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

Dopo la terapia 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 Kromea e qualora dovesse ripresentarsi la sintomatologia tipica della malattia, la terapia con Kromea può essere somministrata nuovamente. Esistono pochi dati sulla risomministrazione di Kromea qualora sia trascorso un periodo $\geq$ a 8 settimane dalla somministrazione della dose precedente.

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

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

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

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Colite Ulcerosa

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

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

Alcuni pazienti in cui si sia documentata una riduzione della risposta a 40 mg di Kromea a settimane alterne possono trarre giovamento da un aumento del dosaggio a 40 mg di Kromea 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 Kromea non deve essere continuata in pazienti che non hanno risposto durante questo intervallo di tempo.

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Uveite

La dose raccomandata di Kromea 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 sull'inizio del trattamento con adalimumab in monoterapia. Il trattamento con Kromea può essere iniziato in combinazione con corticosteroidi e/o con altri agenti immunomodulanti 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 Kromea.

Si raccomanda un attento monitoraggio annuale del rapporto rischio/beneficio di un trattamento continuato a lungo termine (vedere paragrafo 5.1).

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono richieste modifiche del dosaggio.

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

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

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

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

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

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Artrite associata ad entesite

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

Tabella 2. Dose di Kromea per pazienti con artrite associata a entesite

Peso del paziente	Schema 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 associata ad entesite.

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Psoriasi a placche pediatrica

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

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

Peso del paziente	Schema 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 ri-trattamento con Kromea, occorre seguire le indicazioni sopra riportate relativamente alla dose e alla 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.

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

Tabella 4. Dose di Kromea per pazienti pediatrici con malattia di Crohn

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

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

- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 40 kg: 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne

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

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

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Uveite pediatrica

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

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

Tabella 5. Dose di Kromea per pazienti pediatrici con uveite

Peso del paziente	Schema 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 Kromea, 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 adalimumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

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

Si raccomanda che il rapporto rischio/beneficio del trattamento continuato a lungo termine sia valutato su base annua (vedere paragrafo 5.1).

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Colite ulcerosa pediatrica

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

Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante

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

Modo di somministrazione

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

Kromea è disponibile in altre presentazioni.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Infezioni

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

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

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

Infezioni gravi

In pazienti trattati con adalimumab 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.

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 Kromea, 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 storia di utilizzo di precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. Devono essere eseguiti appropriati esami di screening (ovvero il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia toracica) in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). Si

raccomanda che l'esecuzione e i risultati di tali test vengano registrati nella Scheda Promemoria per il Paziente. I medici devono porre attenzione al rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

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

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

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

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con Kromea 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 la terapia a base di Kromea in pazienti con molteplici 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 precedentemente con successo per la tubercolosi attiva hanno manifestato nuovamente la comparsa di tubercolosi.

I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico se, durante o dopo la terapia con Kromea, 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 disseminate. Queste infezioni non sono state correttamente diagnosticate in pazienti che assumevano antagonisti del TNF e ciò ha comportato un ritardo nell'istituzione di un 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 disseminata invasiva e deve essere prontamente interrotta la somministrazione di Kromea. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti dovrebbero essere effettuate consultando un medico specializzato nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

Riattivazione dell'Epatite B

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab si è verificata una riattivazione dell'epatite B (ad es. antigene di superficie positivo). Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con Kromea, i pazienti devono essere testati per l'infezione da virus dell'epatite B. Si raccomanda di consultare 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 Kromea 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 Kromea 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-Barré. Deve essere usata cautela nell'uso di Kromea in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Kromea deve essere presa in considerazione nel caso in cui si sviluppino una qualsiasi di queste patologie. Esiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. Prima di iniziare la terapia con Kromea deve essere effettuata una valutazione neurologica sui pazienti con uveite intermedia non infettiva e successivamente a intervalli regolari durante il trattamento al fine di valutare le patologie demielinizzanti a carico del sistema nervoso centrale pregresse o in fase di sviluppo.

Reazioni allergiche

Nel corso degli studi clinici, reazioni allergiche gravi associate all'utilizzo di adalimumab sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con adalimumab durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di adalimumab. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Kromea 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 con farmaci anti-TNF, sono stati osservati più casi di neoplasie, incluso linfoma, nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari. In studi postmarketing, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista del TNF. Sussiste un aumento del rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata, una patologia infiammatoria che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

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

Nei pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati rari casi postmarketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono

presentati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dalla combinazione di azatioprina o 6-mercaptopurina e adalimumab. Nei pazienti trattati con Kromea non può essere escluso il rischio di sviluppo di linfoma epatosplenico a cellule T (vedere paragrafo 4.8).

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

Prima e durante il trattamento con Kromea, tutti i pazienti, in particolare i soggetti che presentano una storia clinica da cui risultino massicce terapie immunosoppressive o soggetti con psoriasi che presentano storia clinica di trattamento con PUVA, devono essere esaminati per valutare la presenza di un eventuale tumore cutaneo diverso dal melanoma. 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, sono state 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 del TNF in pazienti con 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 con colite ulcerosa che sono ad aumentato rischio di displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa da lunga data o da colangite sclerosante primaria), o che hanno avuto una precedente anamnesi di displasia o di carcinoma al colon devono essere sottoposti a screening regolari per displasia prima della terapia e durante tutto il corso della malattia. Questa valutazione deve includere colonscopie e biopsie in base 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 Kromea 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 Kromea.

Vaccinazioni

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

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

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

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

Processi autoimmuni

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

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

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

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

Interventi chirurgici

Nei pazienti trattati con adalimumab c'è un'esperienza limitata relativa alla sicurezza di procedure chirurgiche. Nel caso in cui si pianifichi un intervento chirurgico si deve considerare la lunga emivita di adalimumab. Un paziente che dovesse essere sottoposto ad intervento chirurgico durante il trattamento con Kromea deve essere attentamente seguito per lo sviluppo di infezioni, nel qual caso opportune azioni andrebbero intraprese. 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 a 65 anni (3,7%) trattati con adalimumab è stata superiore rispetto a quelli di età inferiore a 65 anni (1,5%). Alcuni di questi hanno avuto un esito fatale. Particolare attenzione per quanto riguarda il rischio di infezione deve essere prestata nel trattamento dei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

Eccipienti con effetti noti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

La combinazione di Kromea 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 ricorrere a un adeguato metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza e l'uso di tale metodo deve proseguire per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Kromea.

Gravidanza

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

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

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

A causa dell'inibizione del TNF α , 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 Kromea possa avere effetti su neonati/lattanti. Conseguentemente, Kromea 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

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

4.8 Effetti indesiderati

Gli studi clinici in pazienti che soffrono di idradenite suppurativa in questa sezione sono solo inclusi per motivi di salute pubblica. Tuttavia, si ricorda che Kromea non è né previsto né autorizzato per il trattamento dell'idradenite suppurativa.

Riassunto del profilo di sicurezza

Adalimumab è stato studiato in 9.506 pazienti nel corso di studi clinici pivotali controllati e in aperto per un periodo fino a 60 mesi o superiore. Tali studi sono stati effettuati su pazienti con artrite reumatoide ad insorgenza precoce e di lunga durata, artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite) così come su pazienti con spondiloartrite assiale (spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante), artrite psoriasica, malattia di Crohn, colite ulcerosa, psoriasi, idrosadenite suppurativa e uveite. Gli studi registrativi controllati sono stati condotti su 6.089 pazienti sottoposti a trattamento con 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 gravi reazioni avverse per adalimumab. I farmaci anti-TNF, come adalimumab, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro.

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

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

Popolazione pediatrica

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

Tabella dell'elenco delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post marketing ed è riportata nella Tabella 6 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza: molto comune ($>1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ 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 6
Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni*	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (tra cui infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, polmonite, sinusite, faringite, rinofaringite e polmonite da herpes virus)
	Comune	Infezioni sistemiche (tra cui sepsi, candidosi ed influenza), infezioni intestinali (tra cui gastroenterite virale), infezioni della pelle e dei tessuti molli (tra cui paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni dell'orecchio, infezioni del cavo orale (tra cui herpes simplex, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefriti), infezioni fungine, infezioni articolari

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Non comune	Infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite ¹⁾
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	Comune	Tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), neoplasia benigna
	Non comune	Linfoma**, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raro	Leucemia ¹⁾
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T ¹⁾ , Carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle) ¹⁾
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	Leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	Ipersensibilità, allergie (tra cui allergia stagionale)
	Non comune	Sarcoidosi ¹⁾ , vasculite
	Raro	Anafilassi ¹⁾
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperlipidemia
	Comune	Ipokaliemia,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia, iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	Accidente cerebrovascolare ¹⁾ , tremor, neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (es. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré) ¹⁾
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi visivi, congiuntiviti, blefarite, edema periorbitale
	Non comune	Diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Perdita dell'udito, tinnito
Patologie cardiache*	Comune	Tachicardia
	Non comune	Infarto del miocardio ¹⁾ , aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, vampate, ematoma
	Non comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare ¹⁾ , interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica ¹⁾
	Raro	Fibrosi polmonare ¹⁾
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindrome secca
	Non comune	Pancreatite, disfagia, edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale ¹⁾
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina,
	Raro	Epatite, riattivazione epatite B ¹⁾ , epatite autoimmune ¹⁾
	Non nota	Insufficienza epatica ¹⁾

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo)
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolare palmoplantare) ¹⁾ , orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia ¹⁾ , prurito
	Non comune	Sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	Eritema multiforme ¹⁾ , sindrome di Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculite cutanea ¹⁾ , 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 (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi, lupus eritematoso sistemico
	Raro	Sindrome lupus like ¹⁾
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale, ematuria
	Non comune	Nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)
	Comune	Dolore toracico, edema,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		piressia ¹⁾
	Non comune	Infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi del sangue e della coagulazione (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi antiDNA a doppia elica), aumento della lattato deidrogenasi ematica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Difficoltà di cicatrizzazione

* sono presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8

** tra cui studi di estensione in aperto

¹⁾ tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee

Idrosadenite suppurativa

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

Uveite

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni nel sito di iniezione

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

Infezioni

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

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

Nel corso degli studi controllati e in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e

infezioni opportunistiche invasive (per esempio, da istoplasmosi disseminata o extrapulmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidosi, aspergillosi e listeriosi). La maggior parte dei casi di tubercolosi si è verificata nel corso dei primi otto mesi dall'inizio della terapia e possono essere interpretati come una recrudescenza della malattia latente.

Neoplasie e malattie linfoproliferative

Nel corso di studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state osservate neoplasie maligne nei 249 pazienti pediatrici con un'esposizione di 655,6 anni/paziente. In aggiunta non sono state osservate neoplasie maligne nei 192 pazienti pediatrici con una esposizione di 498,1 anni/paziente durante studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 77 pazienti con un'esposizione di 80,0 anni/paziente. 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 condotti su pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite trattati con adalimumab della durata di almeno 12 settimane, neoplasie, oltre a linfoma e tumore cutaneo diverso dal melanoma, sono state osservate con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni/paziente fra 5.291 pazienti trattati con adalimumab verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni/paziente su 3.444 pazienti di controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti di controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei tumori cutanei diversi dal melanoma 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 di controllo. Di questi tumori 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 di 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 di controllo.

Quando vengono combinati parti di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con una durata media di circa 3,3 anni includendo 6.427 pazienti e più di 26.439 pazienti/anno di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e tumore cutaneo diverso dal melanoma, è di circa 8,5 per 1.000 anni/paziente. Il tasso osservato di tumore cutaneo diverso dal melanoma è di circa 9,6 per 1.000 anni/paziente e il tasso osservato di linfomi è di circa 1,3 per 1.000 anni/paziente.

In una esperienza post-marketing dal gennaio 2003 a dicembre 2010, principalmente in pazienti affetti da artrite reumatoide, il tasso riportato di neoplasie è di circa 2,7 per 1.000 anni trattamento/paziente. I tassi riportati rispettivamente per tumori cutanei diversi dal melanoma 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 settimana 24. 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 “lupus like”. I pazienti sono migliorati in seguito alla sospensione della terapia. I pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite lupica 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 si sono verificati nel 3,7% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che avevano da 4 a 17 anni di età e in pazienti con artrite associata ad entesite, dai 6 ai 17 anni di età, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 6,1% dei pazienti trattati con adalimumab e nel 1,3% dei pazienti trattati con il farmaco di controllo. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi ALT si sono verificati con l'uso concomitante di metotressato. Non si sono verificati aumenti delle transaminasi ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e <4 anni.

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

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

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

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

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2, seguiti da 40 mg ogni settimana a partire dalla settimana 4) in pazienti con idrosadenite suppurativa, con una durata del periodo di controllo tra 12 e 16 settimane, aumenti dei livelli di ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nello 0,3% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

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

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

Trattamento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Kromea è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web della European Medicines Agency <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 con artrite idiopatica giovanile poliarticolare, da malattia di Crohn e colite ulcerosa è stata anche osservata una rapida diminuzione dei livelli di PCR (proteina C reattiva). Nei pazienti con malattia di Crohn, è stata osservata una riduzione del numero di cellule che esprimono i marcatori infiammatori nel colon compresa una significativa riduzione dell'espressione del TNF α . Studi endoscopici della mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

Efficacia clinica e sicurezza

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 di grado moderato-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 di grado moderato-severo, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di adalimumab attraverso iniezione sottocutanea ogni due settimane con placebo a settimane alterne, o ogni settimana per 26 settimane; il placebo è stato somministrato ogni settimana per la stessa durata. Non è stato consentito l'uso di altri DMARDs.

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 con età ≥ 18 anni. La popolazione studiata era costituita sia da pazienti mai trattati con DMARD, sia da pazienti che avevano continuato la terapia anti-reumatica preesistente a condizione che questa fosse stabile da un minimo di 28 giorni.

Queste terapie includono metotressato, leflunomide, idrossiclorochina, sulfasalazina e/o sali d'oro. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg di adalimumab o placebo ogni due settimane per 24 settimane.

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

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

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 7.

Tabelle 7
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/ 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 2 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 migliorati a 24 o 26 settimane rispetto al placebo. Nello studio AR III, tali miglioramenti si sono mantenuti nell'arco delle 52 settimane.

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

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

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

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

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

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

- Il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test di U Mann-Whitney.
- Il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test di U Mann-Whitney.
- Il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la terapia con adalimumab e la terapia con metotressato utilizzando il test di U Mann-Whitney.

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

Alla settimana 52, il 42,9% dei pazienti che era stato sottoposto a terapia associata con adalimumab/metotressato ha raggiunto remissione clinica (DAS28 (PCR) < 2,6) rispetto al 20,6% dei pazienti trattati con metotressato in monoterapia ed al 23,4% dei pazienti che aveva ricevuto 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 9).

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 9
Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III

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

^ametotressato

^b intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e adalimumab.

^cBasato sull'analisi a ranghi

^dJoint Space Narrowing (riduzione della rima articolare)

Nello studio AR V, il danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente ed è espresso in termini di variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (vedere Tabella 10).

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

	MTX n=257 (95% di intervallo di confidenza)	Adalimumab n=274 (95% di intervallo di confidenza)	Adalimumab/MTX n=268 (95% di intervallo di confidenza)	Valore p ^a	Valore p ^b	Valore ^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 $\leq 0,5$) 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 52 settimana. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla settimana 52. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di adalimumab con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con 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 e tre gli studi in cui è stata valutata (studi AR I, III, IV).

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

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

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)

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

pJIA I

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli, in 171 bambini (di età compresa tra i 4 ed i 17 anni) affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA). Nel corso della fase di ammissione in aperto (open-label lead in phase = OL LI), i pazienti sono stati stratificati in due gruppi, il gruppo trattato con MTX (metotressato) ed il gruppo non trattato con MTX. I pazienti ammessi nel braccio non trattato con MTX non erano stati mai trattati prima con MTX oppure avevano sospeso la sua assunzione almeno due settimane prima della somministrazione del farmaco in studio. Ai pazienti sono state somministrate dosi costanti di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/die o un massimo di 10 mg/die). Nel corso della fase OL LI, a tutti i pazienti sono stati somministrati 24 mg/m² 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 11.

Tabella 11
Distribuzione dei pazienti per età e per dose di adalimumab somministrata durante la fase OL

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

I pazienti che avevano dimostrato una risposta ACR30 pediatrica alla 16^a settimana possedevano i requisiti necessari per essere randomizzati nella fase dello studio in doppio cieco (Double Blind = DB) ed hanno ricevuto 24 mg/m² 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% ($\geq 30\%$) rispetto al valore basale di 3 o più dei 6 criteri principali dell'“ACR Paediatric core”, alla presenza di 2 o più articolazioni attive, ed in base ad un miglioramento maggiore del 30% in non più di 1 dei 6 criteri suddetti. Dopo 32 settimane o nel momento in cui si è verificata la riacutizzazione della malattia, i pazienti sono stati ritenuti idonei per essere ammessi alla fase di estensione in aperto.

Tabella 12
Risposta Ped ACR 30 nel corso dello studio JIA

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

^a La risposta Ped ACR 30/50/70 alla 48^a 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 16^a settimana hanno risposto al trattamento (n=144), le risposte Ped ACR 30/50/70/90 sono state mantenute per un massimo di sei anni durante la fase OLE nei pazienti a cui è stato somministrato adalimumab nel corso di tutto lo studio. Complessivamente, 19 soggetti, di cui 11 appartenenti al gruppo di base di età compresa tra 4 e 12 anni e 8 appartenenti al gruppo di base avente età compresa tra 13 e 17 anni, sono stati trattati per 6 anni o più.

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e pochi pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia combinata adalimumab e MTX rispetto al trattamento

con adalimumab somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di Kromea è raccomandato in associazione al MTX ed in monoterapia nei pazienti per i quali l'uso di MTX sia sconsigliato (vedere paragrafo 4.2).

pJIA II

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab è stata valutata in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2-4 anni di età o di 4 anni di peso <15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a gravemente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m² di superficie corporea di adalimumab fino a un massimo di 20 mg a settimane alterne come singola dose per via sottocutanea per almeno 24 settimane. Durante lo studio la maggior parte dei soggetti faceva un uso concomitante di MTX, con alcuni soggetti che riportavano l'uso concomitante anche di corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m² di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto, durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m² di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg per via sottocutanea a settimane alterne, per altre 192 settimane. L'endpoint primario era la variazione percentuale nel numero di articolazioni con artrite attiva dal valore al basale a quello alla settimana 12 (gonfiore non dovuto a deformità o articolazioni con perdita di movimento più dolore e/o dolorabilità), ed è stato raggiunto con una diminuzione media percentuale del -62,6% (variazione mediana percentuale - 88,9%) nei pazienti del gruppo trattato con adalimumab rispetto al -11,6% (variazione mediana percentuale - 50,0%) nei pazienti del gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel numero di articolazioni attive con artrite è stato mantenuto durante il periodo in aperto dello studio fino alla settimana 156 per 26 dei 31 (84%) pazienti del gruppo trattato con adalimumab che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico nell'endpoint secondario, come il numero di siti di entesite, la conta delle articolazioni dolenti (TJC), la conta delle articolazioni tumefatte (SJC), la risposta ACR 50 Pediatrica e la risposta ACR 70 Pediatrica.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

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

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

In uno studio AS I più ampio in cui sono stati analizzati 315 pazienti, i risultati hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi della spondilite anchilosante nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. La risposta significativa è stata per la prima volta osservata alla settimana 2 ed è stata mantenuta per un periodo di 24 settimane (Tabella 13).

Tabella 13
Risposte di efficacia in uno studio controllato con placebo sulla spondilite anchilosante
Studio I
Riduzione dei segni e dei sintomi

Risposta	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS^a 20		
Settimana 2	16%	42%***
Settimana 12	21%	53%***
Settimana 24	19%	51%***
ASAS 50		
Settimana 2	3%	16%***
Settimana 12	10%	38%***
Settimana 24	11%	35%***
ASAS 70		
Settimana 2	0%	7%**
Settimana 12	5%	23%***
Settimana 24	8%	24%***
BASDAI^b 50		
Settimana 2	4%	20%***
Settimana 12	16%	45%***
Settimana 24	15%	42%***

***, ** statisticamente significativa a $p < 0.001$, < 0.01 per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo alla settimana 2, 12 e 24

^a Valutazioni della spondilite anchilosante

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

I pazienti trattati con adalimumab hanno manifestato un miglioramento significativamente più elevato alla settimana 12 che è stato mantenuto per tutta la durata della terapia fino alla settimana 24 sia nell'SF36 che nel Questionario sulla Qualità della Vita della Spondilite Anchilosante (ASAQoL).

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

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

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

Studio nr-axSpA I

Nello studio nr-axSpA I, adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato valutato in 185 pazienti con nr-axSpA attiva in uno studio randomizzato di 12 settimane in doppio cieco controllato con placebo (il valore medio basale dell'attività della malattia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] è stato di 6,4 per i pazienti trattati con adalimumab e di 6,5 per quelli trattati con placebo) che hanno avuto una risposta inadeguata a, 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 settimana 12 hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi della spondiloartrite assiale attiva non radiografica rispetto al placebo (Tabella 14).

Tabella 14
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-CRP ^{d,f,g}	-0.3	-4.7***
SPARCC ^h MRI articolazioni sacroiliache ^{d,i}	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI Colonna vertebrale ^{d,j}	-0.2	-1.8**

^a Assessment of Spondyloarthritis International Society

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d deviazione media dal valore basale

^e n=91 con placebo e n=87 con adalimumab

^f high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)

^g n=73 con placebo e n=70 con adalimumab

^h 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 $< 0,05$, rispettivamente, per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo.

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

Inibizione dell'infiammazione

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

Qualità della vita e funzionalità fisica

La qualità di vita correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate utilizzando i questionari HAQ-S e il SF-36. Adalimumab ha dimostrato, alla settimana 12, un miglioramento rispetto al 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.

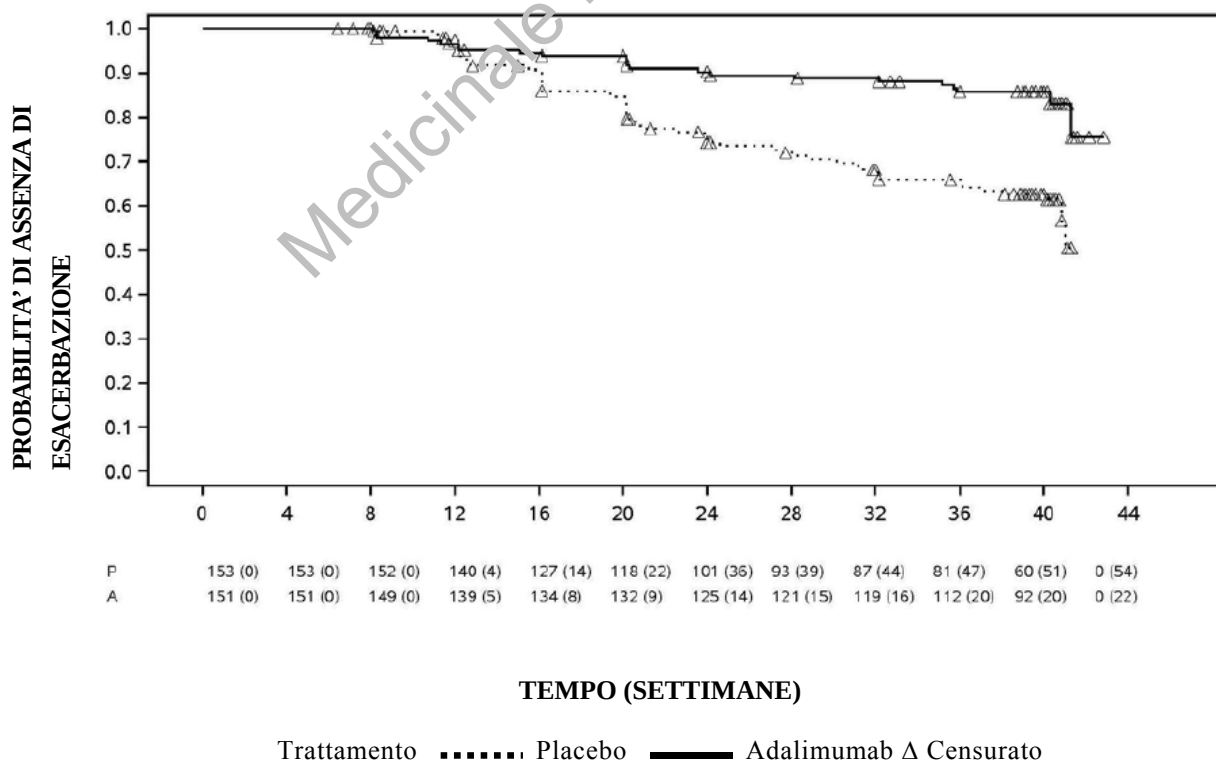
Studio nr-axSpA II

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

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

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

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



Nota: P = Placebo (numero a rischio (di esacerbazione)); A = Adalimumab (numero a rischio (esacerbazione)).

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

Alla settimana 68, i pazienti che ricevevano un trattamento continuo con Kromea 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 15).

Tabella 15
Risposta di efficacia nel periodo controllato verso placebo dello studio nr-axSpA II

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

^aValutazione della Società internazionale per la spondiloartrite

^bIl basale è definito come basale in aperto quando i pazienti presentano malattia attiva

^cPunteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante

^dL'esacerbazione parziale è definita come ASDAS $\geq 1,3$ ma $< 2,1$ a 2 visite consecutive.

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

Artrite psoriasica

Adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne, è stato studiato in pazienti affetti da artrite psoriasica attiva di grado moderato-severo in due studi controllati con placebo, gli studi PsA I e II. Nel corso dello studio PsA I della durata di 24 settimane, sono stati trattati 313 pazienti adulti che avevano una risposta inadeguata alla terapia con farmaci antinfiammatori nonsteroidi 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 16
Risposta ACR in studi controllati con placebo nei casi di artrite psoriasica
(percentuale di pazienti)

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

Settimana 12	1%	20%***	0%	14%*
Settimana 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ per tutti i confronti tra 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 settimana 24, durante la fase in doppio cieco quando i pazienti erano trattati con adalimumab o con placebo, ed alla settimana 48, quando tutti i pazienti erano trattati con adalimumab in aperto. È stato utilizzato l'Indice Totale di Sharp modificato (mTSS) che includeva le articolazioni interfalangee distali (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 $\pm$ DS) $0,8 \pm 2,5$ nel gruppo placebo (alla settimana 24) rispetto a $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) nel gruppo adalimumab (alla settimana 48).

Nei pazienti trattati con adalimumab senza progressione del danno radiologico dal basale alla settimana 48 ($n=102$), l'84% ha continuato a non mostrare alcuna progressione del danno radiologico nelle 144 settimane di trattamento.

I pazienti trattati con adalimumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità fisica alla settimana 24 rispetto ai pazienti trattati con placebo, come valutato dall'HAQ e dallo Short Form Health Survey (SF-36). Il miglioramento della funzionalità fisica è continuato fino alla settimana 136 nello studio di estensione in aperto.

Psoriasi

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi a placche cronica ($BSA \geq 10\%$ 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 fototerapia. 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 alle mani e/o ai piedi, 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 $\geq$ PASI 75 alla settimana 33 e che erano stati inizialmente randomizzati per la terapia attiva nel corso del periodo A sono stati nuovamente randomizzati nel periodo C a ricevere 40 mg di adalimumab, a settimane alterne, o placebo, per un ulteriore periodo di 19 settimane. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI medio al basale è risultato pari a 18,9 ed il punteggio relativo al Physician's Global Assessment (PGA) è risultato di grado "moderato" nel 53% dei soggetti inclusi, "severo" nel 41% e "molto severo" nel 6%.

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

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

Negli studi I e II sulla psoriasi, l'endpoint primario è stato rappresentato dalla percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al valore basale alla settimana 16 (vedere Tabelle 17 e 18).

Tabella 17
Studio I sulla psoriasi (REVEAL) Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N=814
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: guarigione/marcato miglioramento	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

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

^b $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Tabella 18
Studio II sulla psoriasi (CHAMPION) risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

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

^a $p < 0,001$ adalimumab vs. placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab vs. metotressato

^c $p < 0,01$ adalimumab vs. placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab vs. metotressato

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, nel 28% dei pazienti randomizzati a placebo alla settimana 33 dopo aver ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al 5% di pazienti che ha proseguito la terapia con

adalimumab, $p < 0,001$, si è verificata una “perdita di risposta adeguata” (definita da un punteggio PASI che dopo la settimana 33 e prima della scadenza della settimana 52 sia risultato $< \text{PASI } 50$ rispetto al valore basale con un aumento minimo di 6 punti del punteggio PASI relativo alla settimana 33). Tra i pazienti in cui si è verificata la “perdita di risposta adeguata” dopo la ri-randomizzazione per ricevere placebo, e che sono stati successivamente 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 settimana 16 e alla settimana 33 e che avevano continuato la terapia con adalimumab fino alla settimana 52 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 terapia continuativa di 160 settimane).

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

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

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

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

Lo studio IV sulla psoriasi ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 217 pazienti adulti affetti da psoriasi ungueale da moderata a severa. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita da 40 mg a settimane alterne (a partire da una settimana

dopo la dose iniziale) o di placebo per 26 settimane seguita da un trattamento in aperto con adalimumab per altre 26 settimane. Le valutazioni della psoriasi ungueale comprendevano il Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), il Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) e il Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (vedere Tabella 19). Il trattamento con adalimumab ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile ($BSA \geq 10\%$ (60% dei pazienti) e $BSA < 10\%$ e $\geq 5\%$ (40% dei pazienti)).

Tabella 19
Risultati di efficacia dello studio Ps IV alle settimane 16, 26 e 52

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

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

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

Psoriasi a placche pediatrica

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

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

Tabella 20: Psoriasi a placche pediatrica
Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

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

^a MTX = metotressato

^b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus 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.

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 immunomodulanti e l'80% dei pazienti ha continuato ad assumere almeno uno di questi farmaci.

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

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

Le percentuali relative all'induzione della remissione e della risposta clinica dello studio CD I e dello studio CD II sono riportate nella Tabella 21.

Tabella 21
Induzione della remissione e delle risposta clinica
(percentuale di pazienti)

	Studio CD I: pazienti mai trattati con Infliximab	Studio CD II: pazienti precedentemente trattati con Infliximab
--	--	---

	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N=76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N=159
Settimana 4					
Remissione clinica	12%	24%	36%*	7%	21%*
Risposta clinica (CR- 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Tutti i valori p rappresentano i confronti a coppie delle percentuali di adalimumab *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 settimana 8 e gli eventi avversi si sono manifestati più frequentemente nel gruppo trattato con il dosaggio pari a 160/80 mg.

Nello studio CD III, alla settimana 4, il 58% (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica adeguata ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla settimana 4, il 48% era stato esposto precedentemente a terapia con altri farmaci antagonisti del TNF. Le percentuali relative al mantenimento della remissione e della risposta clinica sono riportate nella Tabella 22.

I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF.

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

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

	Placebo	40 mg adalimumab a settimane alterne	40 mg adalimumab ogni settimana
Settimana 26	N=170	N=172	N=157
Remissione clinica	17%	40%*	47%*
Risposta clinica (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pazienti in remissione senza trattamento steroidico per ≥ 90 giorni ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Settimana 56	N=170	N=172	N=157
Remissione clinica	12%	36%*	41%*
Risposta clinica (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pazienti in remissione senza trattamento steroidico 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 settimana 4, il 43% dei pazienti trattati con terapia di mantenimento a base di adalimumab ha manifestato una risposta adeguata entro la settimana 12 rispetto al 30% dei pazienti trattati con placebo. Tali risultati suggeriscono che alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla settimana 4 traggono giovamento dalla

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

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

Qualità della vita

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

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

Alla settimana 4, in base al loro peso corporeo i soggetti sono stati randomizzati 1:1 o nel regime di mantenimento a Bassa Dose o in quello a Dose Standard, come mostrato nella Tabella 23.

Tabella 23
Regime di mantenimento

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

Risultati di efficacia

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

Le percentuali di remissione clinica e di risposta clinica (definite come riduzione del punteggio PCDAI di almeno 15 punti dal basale) sono riportate nella Tabella 24. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulanti sono riportate nella Tabella 25.

Tabella 24
Studio della Malattia di Chron Pediatrica
PCDAI di remissione clinica e di risposta

	Dose standard 40/20 mg a settimane alterne N = 93	Dose standard 20/10 mg a settimane alterne N = 95	Valore value*

Settimana 26			
Remissione clinica	38,7%	28,4%	0,075
Risposta clinica	59,1%	48,4%	0,073
Settimana 52			
Remissione clinica	33,3%	23,2%	0,100
Risposta clinica	41,9%	28,4%	0,038

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

Tabella 25
Studio della Malattia di Chron Pediatrica
Discontinuazione dei Corticosteroidi o Immunomodulatori e Remissione della Fistola

	Dose standard 40/20 mg a settimane	Dose bassa 20/10 mg a settimane alterne	Valore p¹
Corticosteroidi discontinuati	N= 33	N=38	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuazione di immunomodulatori 2	N=60	N=57	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissione della fistola³	N=15	N=21	
Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
Settimana 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa.

² la terapia immunosoppressiva può essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto ha raggiunto il criterio della risposta clinica

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

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

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

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

Colite ulcerosa

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

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

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

Nello studio UC-I (rispettivamente 18% vs 9%, $p=0.031$) e nello studio UC-II (rispettivamente 17% vs 9%, $p=0.019$) i pazienti indotti con 160/80 mg di adalimumab hanno raggiunto la remissione clinica rispetto al placebo alla settimana 8 in percentuali superiori in modo statisticamente significativo. Nello studio UC-II, tra i pazienti trattati con adalimumab in remissione alla settimana 8, 21/41 (51%) erano in remissione alla settimana 52.

I risultati globali dello studio di popolazione UC-II sono mostrati nella Tabella 26.

Tabella 26
Risposta, Remissione e guarigione della mucosa nello Studio UC-II
(Percentuale di pazienti)

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

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

La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo ≥ 3 e del 30%, oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale ≥ 1 o un sottopunteggio sanguinamento rettale di 0 o 1 in valore assoluto;

* $p<0,05$ per adalimumab vs. placebo alla comparazione appaiata

** $p<0,001$ per adalimumab vs. placebo alla comparazione appaiata

^a Di coloro che hanno assunto corticosteroidi come trattamento di base.

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

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

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

Tasso di ospedalizzazione

Durante le 52 settimane degli studi UC-I e UC-II, è stata osservata una diminuzione delle ospedalizzazioni per tutte le cause e delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa nel gruppo

trattato con adalimumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Il numero delle ospedalizzazioni per tutte le cause era di 0,18 soggetti per anno nel gruppo di trattamento con adalimumab rispetto al gruppo in trattamento con placebo (0,26 soggetti per anno) ed i corrispondenti dati relativi alle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa erano di 0,12 soggetti per anno rispetto a 0,22 soggetti per anno.

Qualità della vita

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

Uveite

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

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

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

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

Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 27). 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 27
Tempo al fallimento del trattamento negli studi UV I e UV II

Analisi trattamento	N	Failure N (%)	Median time to failure (months)	HR^a	CI 95% for HR^a	p Value^b
Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 nello Studio UV I						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001

Tempo al fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 2 nello Studio UV II						
Analisi primaria (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NV ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

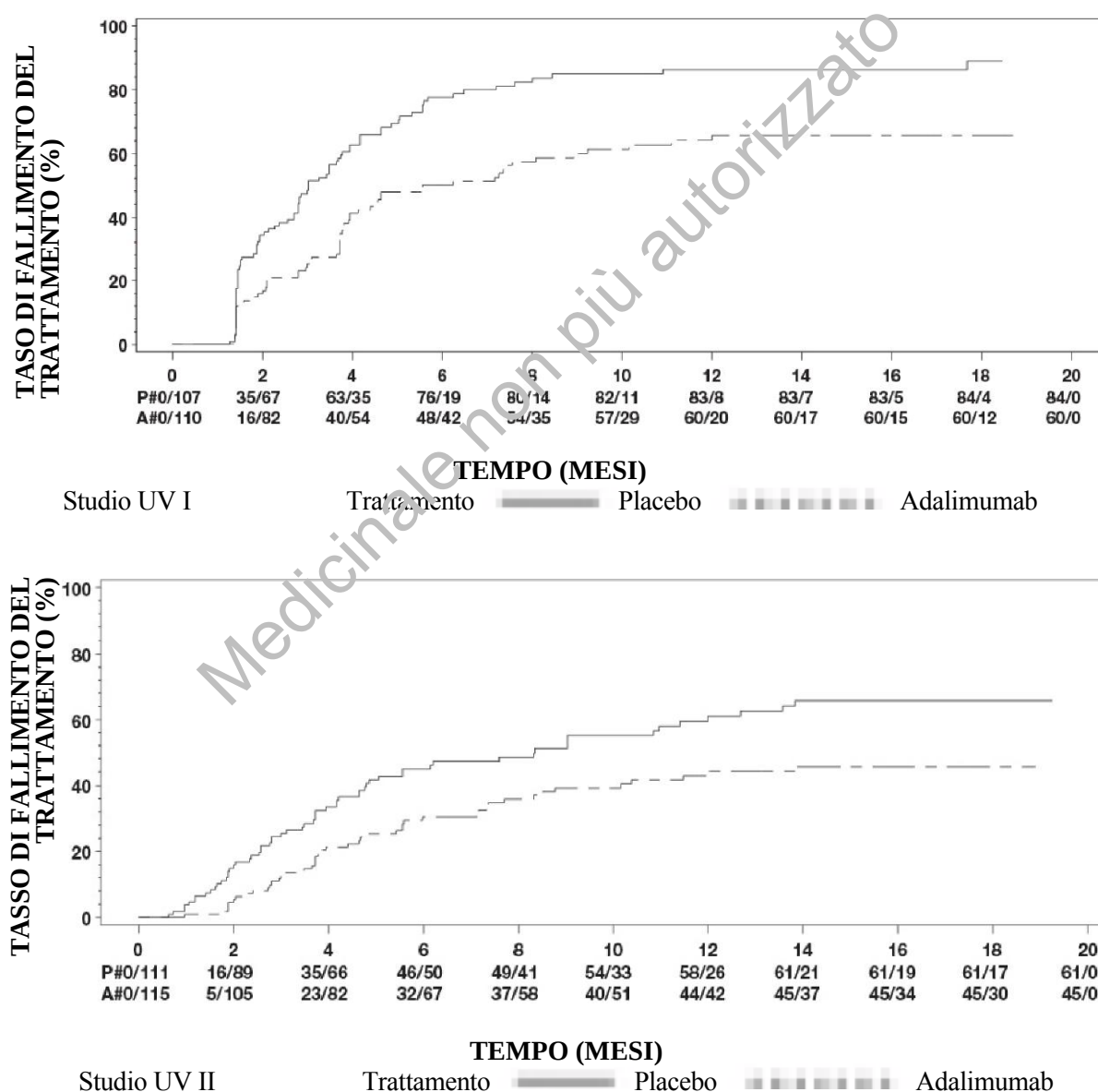
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

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

^b Valore *P* bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

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

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



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

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

Dei 417 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 46 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. sviluppo di complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 371 pazienti rimanenti, 276 pazienti valutabili hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 222 (80,4%) sono rimasti in stato di quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC $\leq 0,5+$, grado VH $\leq 0,5+$) con una dose concomitante di steroidi $\leq 7,5$ mg al giorno, e 184 (66,7%) sono rimasti in stato di quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA erano migliorati o mantenuti (deteriorazione < 5 lettere) nell'88,4% degli occhi alla settimana 78. Tra i pazienti che hanno interrotto lo studio prima della settimana 78, l'11% ha interrotto a causa di eventi avversi, ed il 5% a causa di risposta insufficiente al trattamento con adalimumab.

Qualità della vita

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

Uveite pediatrica

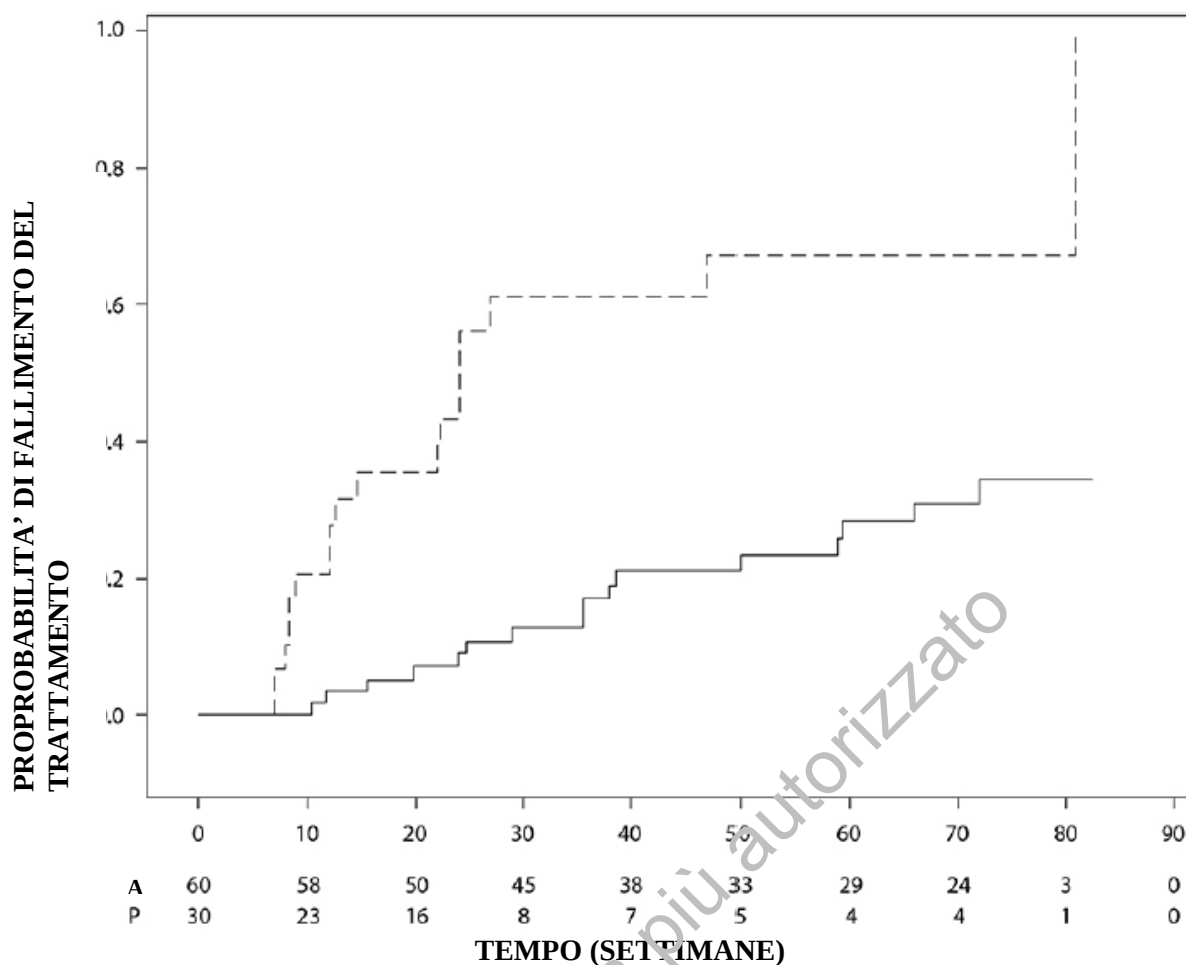
La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai 18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento 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 al fallimento del trattamento". I criteri che definivano il fallimento del trattamento erano il peggioramento o l'assenza prolungata di un miglioramento dell'infiammazione oculare, il miglioramento parziale con sviluppo di comorbidità oculari prolungate o peggioramento delle comorbidità oculari esistenti, l'uso non consentito di medicinali concomitanti e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo prolungato.

Risposta clinica

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

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



Trattamento

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

Immunogenicità

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con il medicinale di riferimento contenente adalimumab in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica nella colite ulcerosa, vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

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

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

In seguito alla somministrazione di 24 mg/m² di adalimumab (fino ad un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne a pazienti di età dai 4 ai 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA), la concentrazione sierica minima media allo stato basale di adalimumab (valori misurati a partire dalla 20a fino alla 48a settimana) è stata pari a $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato ed a $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) con metotressato somministrato in concomitanza.

Nei pazienti con JIA poliarticolare di età da 2 a <4 anni o di 4 anni e oltre di peso < 15 kg trattati con adalimumab 24mg/m² il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab è stato di $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) in co-somministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m² (fino ad un massimo di 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite associata ad entesite, il valore medio minimo delle concentrazioni sieriche di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla settimana 24) sono stati di $8,8 \pm 6,6$ µg/ml per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di $11,8 \pm 4,3$ µg/ml in co-somministrazione con metotressato.

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

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

Dopo la somministrazione di 0,3 mg/kg (fino a un massimo di 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne nei pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, le concentrazioni sieriche medie (±SD) dei livelli minimi di adalimumab allo stato stazionario erano circa $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

Nei pazienti con malattia di Crohn, la dose di carico con 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 5,5 µg/ml durante il periodo di induzione. Una dose di carico con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 12 µg/ml durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi 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 settimana 4, i pazienti erano randomizzati 1:1 sulla base del peso corporeo nei gruppi del trattamento di mantenimento o alla Dose Standard (40/20 mg a settimane alterne) o alla Dose Bassa (20/10 mg a settimane alterne). Le concentrazioni sieriche medie (±SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano $15,7 \pm 6,6$ µg/ml per i pazienti ≥ 40 kg (160/80 mg) e $10,6 \pm 6,1$ µg/ml per i pazienti < 40 kg (80/40 mg).

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

3,5±2,2 µg/ml per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano mantenute nei pazienti che continuavano a ricevere il trattamento di adalimumab a settimane alterne per 52 settimane. Per i pazienti che aumentavano la dose da un regime a settimane alterne a uno settimanale, le concentrazioni sieriche medie (±SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 15,3±11,4µg/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 80mg di adalimumab alla settimana 2 ha ottenuto una concentrazione sierica minima di adalimumab di circa 12 µg/ml durante il periodo di induzione. Sono stati osservati livelli medi all'equilibrio di circa 8 µg/ml nei pazienti con colite ulcerosa che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

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

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite è stata predetta usando modelli e simulazione farmacocinetica di popolazione basati sulla farmacocinetica cross-indicazione in altri pazienti pediatrici (psoriasi pediatrica, artrite idiopatica giovanile, malattia di Crohn pediatrica e artrite associata ad entesite). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Le esposizioni previste indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

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

Rapporto esposizione-risposta nella popolazione pediatrica

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

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

Eliminazione

Le analisi farmacocinetiche di popolazione, su un campione di più di 1300 pazienti con AR, hanno evidenziato una tendenza ad un apparente aumento della clearance di adalimumab con l'aumentare del peso corporeo. Dopo correzione per le differenze di peso corporeo, sesso ed età sono risultati avere un effetto minimo sulla clearance di adalimumab. I livelli sierici di adalimumab libero (non legato agli anticorpi anti-adalimumab – AAA) sono stati più bassi nei pazienti con titoli misurabili di AAA.

Insufficienza epatica o renale

Adalimumab non è stato studiato in pazienti con insufficienza 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. Sia le prove di cancerogenesi che le valutazioni standard sulla fertilità e sulla tossicità postnatale non sono state condotte a causa di mancanza di modelli appropriati per un anticorpo con limitata reattività crociata per il TNF nei roditori e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Mannitolo
Sodio cloruro
Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per regolare il 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

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa pre-riempita o la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

0,8 mL di soluzione iniettabile in siringa pre-riempita (vetro tipo I) con calibro da 29 G, ago da ½ pollice con cappuccio privo di lattice, uno stantuffo (gomma sintetica), bordi per le dita estesi e protezione dell'ago con sistema di sicurezza passiva.

Confezione da:

- 2 siringhe pre-riempite, con 2 tamponi imbevuti di alcool.
- 6 siringhe pre-riempite, con 6 tamponi imbevuti di alcool.

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

0,8 mL di soluzione iniettabile in penna pre-riempita **Physioject™** contenente una penna pre-riempita (vetro di tipo I) con calibro da 29 G, ago da ½ pollice con cappuccio privo di lattice e uno stantuffo (gomma sintetica). La penna è un dispositivo di iniezione meccanica monouso.

Confezione da:

- 2 penne pre-riempite con 2 tamponi imbevuti di alcool.
- 6 penne pre-riempite con 6 tamponi di alcool

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

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

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
EU/1/19/1357/002
EU/1/19/1356/004

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita
EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1356/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
2 April 2019

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>

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kromea 40 mg/0,8 mL soluzione iniettabile per uso pediatrico.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino monodose da 0,8 ml contiene 40 mg di adalimumab.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. (iniettabile)

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

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

Artrite associata ad entesite

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

Psoriasi a placche pediatrica

Kromea è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche grave in bambini e adolescenti da 4 anni di età che abbiano avuto una risposta inadeguata, o che presentino controindicazioni alla terapia topica e alla fototerapia.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

Uveite pediatrica

Kromea 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 Kromea deve essere iniziata e monitorata da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle patologie per cui Kromea è indicato. Gli oculisti sono invitati a consultare uno specialista appropriato prima di iniziare il trattamento con Kromea (vedere paragrafo 4.4).

Ai pazienti trattati con Kromea deve essere consegnata una Scheda Promemoria per il Paziente.

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

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

Posologia

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni d'età

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

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

Peso del Paziente	Schema Posologico
10 kg fino a < 30 kg	20 mg a settimane alterne
≥ 30 kg	40 mg a settimane alterne

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

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

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

Artrite associata ad entesite

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

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

Peso del Paziente	Schema 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 a 6 anni con artrite associata ad entesite.

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

Psoriasi a placche pediatrica

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

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

Peso del Paziente	Schema 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 ri-trattamento con Kromea, occorre seguire le indicazioni sopra riportate riguardo la dose e la durata del trattamento.

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

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

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

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

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

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

- < 40 kg: 20 mg ogni settimana
- ≥ 40 kg: 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne

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

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

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Uveite pediatrica

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

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

Tabella 5. Dose di Kromea per pazienti pediatrici con uveite

Peso del Paziente	Schema 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 Kromea, 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 adalimumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Kromea può essere disponibile in altre presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Insufficienza renale e/o epatica

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

Modo di somministrazione

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

Kromea è disponibile in altre presentazioni.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Infezioni

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

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

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Kromea 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 Kromea 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 Kromea in pazienti con

storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

Gravi infezioni

Sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa sepsi, 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 Kromea, tutti i pazienti devono essere esaminati per valutare la presenza di tubercolosi attiva o inattiva ("latente"). Tale valutazione deve includere un'anamnesi clinica dettagliata dei pazienti con una storia pregressa di tubercolosi o eventuali contatti con persone affette da tubercolosi attiva, e con precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive.

Devono essere eseguiti appropriati esami di screening (ovvero il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia toracica) in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). Si raccomanda che l'esecuzione e i risultati di tali test vengano registrati nella Scheda Promemoria per il Paziente. I medici devono porre attenzione al rischio di falsi negativi al test cutaneo alla tubercolina, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

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

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

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

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

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

I pazienti devono essere avvisati di rivolgersi al medico se, durante o dopo la terapia con Kromea, 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 Kromea. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti dovrebbero essere effettuate consultando un medico specializzato nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

Riattivazione dell'Epatite B

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab si è verificata una riattivazione dell'epatite B (ad es. antigene di superficie positivo). Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con Kromea, 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 Kromea 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 Kromea 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-Barré. Deve essere usata cautela nell'uso di Kromea in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Kromea deve essere presa in considerazione nel caso in cui si sviluppino 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 Kromea e a intervalli regolari durante il trattamento al fine di valutare le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale pregresse o in fase di sviluppo.

Reazioni allergiche

Nel corso degli studi clinici, reazioni allergiche gravi associate con adalimumab sono state rare. Le reazioni allergiche non gravi associate con adalimumab durante gli studi clinici sono state non comuni. Sono state ricevute segnalazioni di reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi a seguito della somministrazione di adalimumab. Se si verificano reazioni anafilattiche o altre gravi manifestazioni allergiche, la somministrazione di Kromea 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 con farmaci anti-TNF, sono stati osservati più casi di neoplasie, incluso linfoma, nei pazienti ricevanti un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari. In studi postmarketing, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista-TNF. C'è un maggiore aumento del rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata, una patologia infiammatoria che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

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

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

Prima e durante il trattamento con Kromea, 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 cutaneo diverso da melanoma. Nei pazienti trattati con antagonisti del TNF, incluso adalimumab, sono stati anche riportati melanoma e carcinoma a cellule di Merkel (vedere paragrafo 4.8).

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

In base ai dati attuali non è noto se il trattamento con adalimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o cancro del colon. Tutti i pazienti affetti da colite ulcerosa che sono ad aumentato rischio di displasia o carcinoma del colon (per esempio, pazienti affetti da colite ulcerosa da lunga data o da colangite sclerosante primaria), o che hanno avuto una precedente anamnesi di displasia o di

carcinoma al colon devono essere sottoposti a screening regolari per displasia prima della terapia e durante tutto il corso della malattia. Questa valutazione deve includere colonscopie e biopsie in base 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 Kromea 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 Kromea.

Vaccinazioni

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

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

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

Insufficienza cardiaca congestizia

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

Processi autoimmuni

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

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia combinata con anakinra ed un altro farmaco anti-TNF, etanercept, sono state osservate infezioni gravi senza alcun beneficio clinico rispetto ad etanercept in

monoterapia. Considerata la tipologia degli eventi avversi osservati con la combinazione di anakinra ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito alla combinazione di anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, la combinazione di adalimumab con anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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

Interventi chirurgici

Nei pazienti trattati con adalimumab c'è un'esperienza limitata relativa alla sicurezza di procedure chirurgiche. Nel caso in cui si pianifichi un intervento chirurgico si deve considerare la lunga emivita di adalimumab. Un paziente che dovesse essere sottoposto ad intervento chirurgico durante il trattamento con Kromea 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.

Eccipienti con effetti noti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

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

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

A causa dell'inibizione del TNF α , 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, Kromea 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

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

4.8 Effetti indesiderati

Gli studi clinici in pazienti che soffrono di idradenite suppurativa in questa sezione sono solo inclusi per motivi di salute pubblica. Tuttavia, si ricorda che Kromea non è né previsto né autorizzato per il trattamento dell'idradenite suppurativa.

Riassunto del profilo disicurezza

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

Sono state riportate gravi reazioni avverse per adalimumab. I farmaci anti-TNF, come adalimumab, influenzano il sistema immunitario e il loro uso può influenzare le difese dell'organismo contro infezioni e cancro. A seguito della somministrazione di adalimumab, sono stati riportati anche casi di infezioni fatali (inclusi casi di sepsi, infezioni opportunistiche e TBC), riattivazione dell'infezione da HBV e vari tipi di tumori maligni (inclusi casi di leucemia, linfomi e linfoma epato-splenico a cellule T-HSTCL).

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

Popolazione pediatrica

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

Tabella dell'elenco delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post marketing ed è riportata nella Tabella 6 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro

($\geq 1/10.000$ 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 6
Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni*	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (tra cui infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, polmonite, sinusite, faringite, rinofaringite e polmonite da herpes virus)
	Comune	Infezioni sistemiche (tra cui sepsi, candidosi ed influenza), infezioni intestinali (tra cui gastroenterite virale), infezioni della pelle e dei tessuti molli (tra cui paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni dell'orecchio, infezioni del cavo orale (tra cui herpes simplex, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefriti), infezioni fungine, infezioni articolari
	Non comune	Infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite ¹⁾
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	Comune	Tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), neoplasia benigna
	Non comune	Linfoma**, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raro	Leucemia ¹⁾

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Non nota	Linfoma epato-splenico a cellule T ¹⁾ , Carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle) ¹⁾
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	Leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	Ipersensibilità, allergie (tra cui allergia stagionale)
	Non comune	Sarcoidosi ¹⁾ , vasculite
	Raro	Anafilassi ¹⁾
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Iperlipidemia
	Comune	Ipokaliemia, iperuricemia, alterazione della sodiemia, ipocalcemia, iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso*	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Non comune	Accidente cerebrovascolare ¹⁾ , tremore, neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla disturbi demielinizzanti (e.s. neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré) ¹⁾
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi visivi, congiuntiviti, blefarite, edema periorbitale
	Non comune	Diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Perdita dell'udito, tinnito
Patologie cardiache*	Comune	Tachicardia
	Non comune	Infarto del miocardio ¹⁾ , aritmia, Insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Iperensione, vampate, ematoma
	Non comune	Aneurisma dell'aorta, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare ¹⁾ , interstiziopatia polmonare, malattia polmonare cronica ostruttiva, polmonite, effusione pleurica ¹⁾
	Raro	Fibrosi polmonare ¹⁾

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale, nausea e vomito
	Comune	Emorragia gastrointestinale, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, sindromeicca
	Non comune	Pancreatite, disfagia edema facciale
	Raro	Perforazione intestinale ¹⁾
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Aumento degli enzimi epatici
	Non comune	Colecistite e colelitias, steatosi epatica, aumento della bilirubina,
	Raro	Epatite, riattivazione epatite B ¹⁾ , epatite autoimmune ¹⁾
	Non nota	Insufficienza epatica ¹⁾
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash (tra cui rash esfoliativo)
	Comune	Peggioramento o insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolare palmoplantare) ¹⁾ , orticaria, ecchimosi (tra cui porpora), dermatite (tra cui eczema), onicoclasia, iperidrosi, alopecia ¹⁾ , prurito
	Non comune	Sudorazione notturna, cicatrice
	Raro	Eritema multiforme ¹⁾ , sindrome di Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculite cutanea ¹⁾ , reazione cutanea lichenoidale ¹⁾
	Non nota	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite ¹⁾

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi lupus eritematoso sistemico
	Raro	Sindrome simile al lupus ¹⁾
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale, ematuria
	Non comune	nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)
	Comune	Dolore toracico, edema, ipertensione ¹⁾
	Non comune	Infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi del sangue e della coagulazione (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi antiDNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Difficoltà di cicatrizzazione

* sono presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8

** tra cui studi di estensione in aperto

¹⁾ tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee

Idrosadenite Suppurativa

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

Uveite

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni nel sito di iniezione

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

Infezioni

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

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

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

Neoplasie e malattie linfoproliferative

Nel corso di studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile (artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite), non sono state osservate neoplasie maligne nei 249 pazienti pediatrici con un'esposizione di 655,6 anni/paziente. In aggiunta non sono state osservate neoplasie maligne nei 192 pazienti pediatrici con una esposizione di 498,1 anni/paziente durante studi eseguiti somministrando adalimumab ai pazienti pediatrici affetti da Malattia di Crohn. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 77 pazienti con un'esposizione di 80,0 anni/paziente. 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 spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, neoplasie, oltre a linfoma e tumore cutaneo diverso dal melanoma, 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 Humira verso un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni/paziente su 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei tumori cutanei diversi dal melanoma 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 tumori 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 dati di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati, con una durata media di circa 3,3 anni includendo 6.427 pazienti e più di 26.439 pazienti/anno di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e tumore cutaneo diverso dal melanoma, è circa 8,5 per 1.000 anni/paziente. Il tasso osservato di tumore cutaneo diverso dal melanoma è circa 9,6 per 1.000 anni/paziente e il tasso osservato di linfomi è circa 1,3 per 1.000 anni/paziente.

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

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

Autoanticorpi

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

Eventi 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, aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nel 3.7% dei pazienti trattati con Humira e nell'1.6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di adalimumab in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare che avevano da 4 a 17 anni di età e in pazienti con artrite associata ad entesite, dai 6 ai 17 anni di età, gli aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità ULN si sono verificati nel 6.1% dei pazienti trattati con adalimumab e nel 1.3% dei pazienti trattati con il farmaco di controllo. La maggior parte degli aumenti delle transaminasi ALT si sono verificati con l'uso concomitante di metotressato. Non si sono verificati aumenti delle transaminasi ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità nello studio clinico di Fase 3 con Humira in pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età compresa tra 2 e <4 anni.

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

Nello studio di fase 3 di adalimumab, in pazienti con malattia di Chron in età pediatrica, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia dei due regimi posologici aggiustati per il peso corporeo per la terapia di mantenimento che segue la terapia di induzione aggiustata per il peso fino a 52 settimane,

sono stati trovati livelli di ALT superiore o uguale a tre volte il limite superiore di normalità nel 2,6% (5/192) di tutti i pazienti esposti al 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, aumenti delle transaminasi ALT superiori o uguali a tre volte il limite superiore di normalità si sono verificati nell'1.8% dei pazienti trattati con adalimumab e nell'1.8% dei pazienti trattati con il controllo.

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

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

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

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

Trattamento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

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

Kromea è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web della European Medicines Agency <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 Humira 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 e colite ulcerosa è stata anche osservata una rapida diminuzione dei livelli di PCR (proteina C reattiva). Nei pazienti affetti da malattia di Crohn, è stata osservata una riduzione del numero di cellule che esprimono i marcatori infiammatori nel colon compresa una significativa riduzione dell'espressione del TNF α . Studi endoscopici sulla mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

Efficacia e sicurezza clinica

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 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 mai stati trattati prima con MTX oppure avevano sospeso la sua assunzione almeno due settimane prima della somministrazione del farmaco in studio. Ai pazienti sono state somministrate dosi costanti di

farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/die o un massimo di 10 mg/die). Nel corso della fase OL LI, a tutti i pazienti sono stati somministrati 24 mg/m² 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 7.

Tabella 7

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

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

I pazienti che avevano dimostrato una risposta ACR30 pediatrica alla 16^a settimana possedevano i requisiti necessari per essere randomizzati nella fase dello studio in doppio cieco (Double Blind = DB) ed hanno ricevuto 24 mg/m² 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% ($\geq 30\%$) rispetto al valore basale di 3 o più dei 6 criteri principali dell'“ACR Paediatric core”, alla presenza di 2 o più articolazioni attive, ed in base ad un miglioramento maggiore del 30% in non più di 1 dei 6 criteri suddetti. Dopo 32 settimane o nel momento in cui si è verificata la riacutizzazione della malattia, i pazienti sono stati ritenuti idonei per essere ammessi alla fase di estensione in aperto

Tabella 8
Risposta PedACR 30 nel corso dello studio JIA

Braccio	MTX		Senza MTX	
Fase				
OL-LI 16a settimana				
Risposta PedACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Risultati di efficacia				
Doppio cieco 32a settimana	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 medio di riacutizzazione della malattia	>32 settimane	20 settimane	>32 settimane	14 settimane

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e pochi pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia combinata adalimumab e MTX rispetto al trattamento con adalimumab somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, l'uso di Kromea è raccomandato in associazione al MTX ed in monoterapia nei pazienti per i quali l'uso di MTX sia controindicato (vedere paragrafo 4.2).

pJIA II

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico in aperto in 32 bambini (2- <4 anni di età o di 4 anni di peso <15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a gravemente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m² di superficie corporea di adalimumab fino a un massimo di 20 mg a settimane alterne come singola dose per via sottocutanea per almeno 24 settimane. Durante lo studio la maggior parte dei soggetti faceva un uso concomitante di MTX, con alcuni soggetti che riportavano l'uso di corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m² di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto, durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m² 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 attivada valore al basale a quello alla settimana 12 (gonfiore non dovuto a deformità articolazioni con perdita di movimento più dolore e/o dolorabilità), ed è stato raggiunto con una diminuzione media percentuale del -62.6% (variazione medianapercentuale - 88.9%) nei pazienti del gruppo trattato con adalimumab rispetto al -11.6% (variazione mediana percentuale - 50.0%) nei pazienti del gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel numero di articolazioni attive con artrite è stato mantenuto durante il periodo in aperto dello studio fino alla settimana 156 per 26 dei 31 (84%) pazienti del gruppo trattato con adalimumab che sono rimasti nello studio. Nonostante non fosse statisticamente significativo, la maggior parte dei pazienti ha dimostrato un miglioramento clinico nell'endpoint secondario, come il numero di siti di entesite, la conta delle articolazioni dolenti (TJC), la conta delle articolazioni tumefatte (SJC), la risposta ACR 50 Pediatrica e la risposta ACR 70 Pediatrica.

Artrite reumatoide dell'adulto

Adalimumab è stato valutato su oltre 3000 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 di grado moderato-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 di grado moderato-severo, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di adalimumab attraverso iniezione sottocutanea ogni due settimane con placebo a settimane alterne, o ogni settimana per 26 settimane; il placebo è stato somministrato ogni settimana per la stessa durata. Non è stato consentito l'uso di altri DMARD.

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

Lo studio AR IV ha valutato in primo luogo la sicurezza di adalimumab in 636 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo con età ≥ 18 anni. La popolazione studiata era costituita sia da pazienti mai trattati con DMARD, sia da pazienti che avevano continuato la terapia anti-reumatica preesistente a condizione che questa fosse stabile da un minimo di 28 giorni.

Queste terapie includono metotressato, leflunomide, idrossiclorochina, sulfasalazina e/o sali d'oro. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 40 mg di adalimumab o placebo ogni due settimane per 24 settimane.

Lo studio AR V ha valutato 799 pazienti adulti mai trattati in precedenza con metotressato ed affetti da artrite reumatoide precoce attiva di grado moderato-severo (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di adalimumab somministrato a settimane alterne in terapia associata con il metotressato, di 40 mg di adalimumab somministrato in monoterapia a settimane alterne o 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 104 settimane, 497 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

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

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 9.

Tabella 9
Risposta ACR negli studi clinici controllati con placebo
(percentuale di pazienti)

Risposta	Studio AR I ^{a**}		Studio AR II ^{a**}		Studio AR III ^{a**}	
	Placebo/ 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 s	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 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 erano stati randomizzati alla somministrazione di 40 mg di adalimumab a settimane alterne, 114 hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 5 anni.

Di questi, 86 pazienti (75,4%) hanno avuto risposte ACR 20; 72 pazienti (63,2%) hanno avuto risposte ACR 50; e 41 pazienti (36%) hanno avuto risposte ACR 70. Su un totale di 207 pazienti, 81 hanno continuato il trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne per 10 anni. Di questi, 64 pazienti (79,0%) hanno avuto risposte ACR 20; 56 pazienti (69,1%) hanno avuto risposte ACR 50; e 43 pazienti (53,1%) hanno avuto risposte ACR 70.

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

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

Nello studio AR V, nei pazienti affetti da artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia associata adalimumab/metotressato ha determinato risposte ACR più rapide e significativamente superiori rispetto alla monoterapia con metotressato ed alla monoterapia con adalimumab alla settimana 52 e tali risposte si sono mantenute nell'arco di 104 settimane (vedere Tabella 10).

Tabella 10
Risposte ACR nello studio AR V
(percentuale di pazienti)

Risposta	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/ MTX n=268	Valore p^a	Valore p^b	Valore p^c
ACR 20						
Settimana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Settimana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Settimana 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Settimana 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Settimana 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Settimana 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
^a il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la 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 Humira 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 settimana 52, 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 trattati 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, la presenza di erosione e di riduzione della rima articolare (Joint Space Narrowing, JSN).

I pazienti trattati con adalimumab/MTX hanno mostrato una progressione radiologica significativamente inferiore ai pazienti che hanno ricevuto solo MTX, a 6 e 12 mesi (vedere Tabella 11).

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 definita da un cambiamento del mTSS $\leq 0,5$ rispetto al valore basale.

Tabella 11
Variazione radiografica media dopo 12 mesi nello studio AR III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg every other week	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95% confidence interval ^b)	p-value
Indice Totale di	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

^ametotressato

^bIntervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e adalimumab.

^cBasato sull'analisi a ranghi.

^dJoint 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 12).

Tabella 12
Variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V

	MTX n=257 (95% intervallo di confidenza)	Adalimumab n=274 (95% intervallo di confidenza)	Adalimumab/MTX n=268 (95% Intervallo di confidenza)	Valore p ^a	Valore p ^b	Valore p ^c
Indice Totale di	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	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

^a il valore p è stato ottenuto confrontando a due a due la 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 $\leq 0,5$) 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 52 settimana. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti statisticamente significativi dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla settimana 52. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di adalimumab con risultati statisticamente significativi per quanto riguarda gli indici di attività fisica, di dolore e dello stato di benessere, registrati con 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 settimana 156 (36 mesi) ed è stato mantenuto nel tempo.

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

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 severe (definita da un Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 4 o BSA $> 20\%$ o BSA $> 10\%$ con lesioni molto spesse o Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 20 o ≥ 10 con coinvolgimento clinicamente rilevante facciale, genitale o di mani/piedi) inadeguatamente controllata con la terapia topica e l'elioterapia o la fototerapia.

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

Tabella 13: Psoriasi a placche pediatrica
Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

	MTX ^a N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg eow N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Guarigione/Marcato miglioramento ^c	13 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = metotressato

^b $P=0.027$, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c $P=0.083$, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

A pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 75 e un PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza minima di malattia 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 sono risultati 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.

Psoriasi a placche negli adulti

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate in pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA $\geq 10\%$ e PASI ≥ 12 o ≥ 10) che 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 era stato precedentemente sottoposto a terapia sistemica o fototerapica. La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio randomizzato in doppio cieco (studio di

fase III sulla psoriasi) anche nei pazienti adulti affetti da psoriasi a placche cronica da moderata a severa con concomitante psoriasi localizzata alle mani e/o ai piedi, candidati alla terapia sistemica.

Lo studio I sulla psoriasi (REVEAL) ha valutato 1212 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 a partire dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Dopo 16 settimane di terapia, i pazienti che hanno ottenuto almeno una risposta PASI 75 (in cui il punteggio PASI ha registrato un miglioramento pari ad almeno il 75% del valore al basale) sono stati ammessi al periodo B ed hanno ricevuto una dose di adalimumab pari a 40 mg, a settimane alterne, in aperto. I pazienti che hanno mantenuto una risposta $\geq$ PASI 75 alla settimana 33 e che erano stati inizialmente randomizzati per la terapia attiva nel corso del periodo A sono stati nuovamente randomizzati nel periodo C a ricevere 40 mg di 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 al basale relativo al PGA è risultato di grado "moderato" (nel 53% dei soggetti inclusi), "grave" (nel 41%) e "molto grave" (nel 6%).

Lo studio II sulla psoriasi (CHAMPION) ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al metotressato ed al placebo in 271 pazienti. Per un periodo di 16 settimane, i pazienti hanno ricevuto placebo, o metotressato con una dose iniziale pari a 7,5 mg successivamente incrementata fino alla settimana 12 e con un massimo di 25 mg, o adalimumab alla dose iniziale di 80 mg seguita dalla dose di 40 mg somministrata a settimane alterne (ad 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 $\geq$ PASI 50 alla settimana 8 e/o alla settimana 12, non sono stati effettuati incrementi della dose. In tutti i gruppi di trattamento, il punteggio PASI medio al basale 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 105 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 alla settimana 16 rispetto al valore basale (vedere Tabelle 14 e 15).

Tabella 14
Studio I sulla psoriasi (REVEAL) - Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N=814 n (%)
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Clear/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

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

^b p<0,001, adalimumab vs. placebo

Tabella 15
Studio II sulla psoriasi (CHAMPION) Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

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

^a p<0.001 adalimumab vs. placebo

^b p<0.001 adalimumab vs. metotressato

^c p<0.01 adalimumab vs. placebo

^d p<0.05 adalimumab vs. metotressato

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

Durante lo studio I sulla psoriasi, un totale di 233 pazienti che avevano ottenuto una risposta PASI 75 alla settimana 16 e alla settimana 33 hanno ricevuto la terapia con adalimumab fino alla settimana 52, ed 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, le percentuali di risposta PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono state rispettivamente del 69,6% e del 55,7%, dopo un ulteriore periodo di 108 settimane di terapia somministrata in aperto (per un totale di terapia continuativa di 160 settimane).

Un totale di 347 pazienti caratterizzati da una risposta stabile alla terapia, ha preso parte ad uno studio di estensione in aperto per la valutazione degli effetti della sospensione e della ripresa del trattamento. Durante il periodo di sospensione della terapia, i sintomi della psoriasi si sono ripresentati in maniera progressiva con un tempo medio di recidiva (progredendo fino ad uno stadio PGA “moderato” o peggiore) di circa 5 mesi. Nessuno di questi pazienti ha manifestato fenomeni di rebound durante il periodo di sospensione del trattamento. Complessivamente, il 76,5% dei pazienti (218/285) che erano entrati nella fase di ri-trattamento aveva ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a malattia minima dopo 16 settimane di terapia, indipendentemente dal fatto di aver avuto o meno riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione dal farmaco (rispettivamente il 69,1% [123/178] e 88,8% [95/107] dei pazienti che avevano avuto o meno una riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione). Durante la ripresa del trattamento è stato osservato un profilo di sicurezza del tutto simile a quello osservato durante il periodo precedente alla sospensione della terapia.

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

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

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

Lo studio IV sulla psoriasi ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 217 pazienti adulti affetti da psoriasi ungueale da moderata a severa. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita da 40 mg a settimane alterne (a partire da una settimana dopo la dose iniziale) o di placebo per 26 settimane seguita da un trattamento in aperto con adalimumab per altre 26 settimane. La valutazione 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 16). Il trattamento con adalimumab ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA $\geq$ 10% (60% dei pazienti) e BSA<10% e $\geq$ 5% (40% dei pazienti)).

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

Endpoint	Settimana 16 Controllato verso placebo		Settimana 26 Controllato verso placebo		Settimana 52 In aperto
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N=109	Adalimumab 40 mg a settimane alterne N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado ≥ 2 (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI 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 del DLQI alla settimana 26 rispetto al placebo.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

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

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

Alla settimana 4, in base al loro peso corporeo i soggetti sono stati randomizzati 1:1 o nel regime di mantenimento a Bassa Dose o in quello a Dose Standard, come mostrato nella Tabella 17.

Tabella 17
Regime di mantenimento

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

Risultati di efficacia

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

Le percentuali di remissione clinica e di risposta clinica (definite come riduzione del punteggio PCDAI di almeno 15 punti dal basale) sono riportate nella Tabella 18. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 19.

Tabella 18
Studio della Malattia di Crohn Pediatrica
PCDAI di remissione clinica e di risposta

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

* confronto valore P per Dose Standard versus Bassa Dose.

Tabella 19
Studio della Malattia di Crohn Pediatrica
Discontinuazione dei corticosteroidi o degli 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	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
Interruzione degli immunomodulatori²	N=60	N=57	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissione della fistola³	N=15	N=21	
Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608

Settimana 52,	40,0%	23,8%	0,303
---------------	-------	-------	-------

¹ confronto valore P per Dose Standard *versus* Dose Bassa.

² la terapia immunosoppressiva può essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto ha raggiunto il criterio della risposta clinica

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

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

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

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

Malattia di Crohn negli adulti

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in oltre 1500 pazienti affetti da Malattia di Crohn, da moderatamente a gravemente attiva (Crohn's Disease Activity Index = Indice di Attività della Malattia di Crohn (CDAI) ≥ 220 e ≤ 450) in studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. È stata consentita la somministrazione concomitante di dosi costanti di aminosalicilati, di corticosteroidi, e/o agenti immunomodulatori e l'80% dei pazienti ha continuato ad assumere almeno uno di questi farmaci

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

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

Le percentuali relative all'induzione della remissione e della risposta clinica dello studio CD I e dello studio CD II sono riportate nella Tabella 20.

Tabella 20
Induzione della remissione e della risposta clinica
(Percentuale di pazienti)

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

Tutti i valori p rappresentano i confronti a coppie delle percentuali di adalimumab verso placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

Nello studio CD III, alla settimana 4, il 58% (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica adeguata ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica adeguata alla settimana 4, il 48% era stato esposto precedentemente a terapia con altri farmaci antagonisti del TNF. Le percentuali relative al mantenimento della remissione e della risposta clinica sono riportate nella Tabella 21. I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF.

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

Tabella 21
Mantenimento della remissione e della risposta clinica (percentuale di pazienti)

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

* p < 0,001 per confronti a coppie delle percentuali adalimumab verso placebo

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

^adi coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

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

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

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

Qualità di vita

Negli Studi CD I e CD II, alla settimana 4 era raggiunto un miglioramento statisticamente significativo nel 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 confermato alla settimana 26 e 56 nello Studio CD III come pure tra i gruppi di trattamento con adalimumab rispetto al gruppo placebo.

Uveite pediatrica

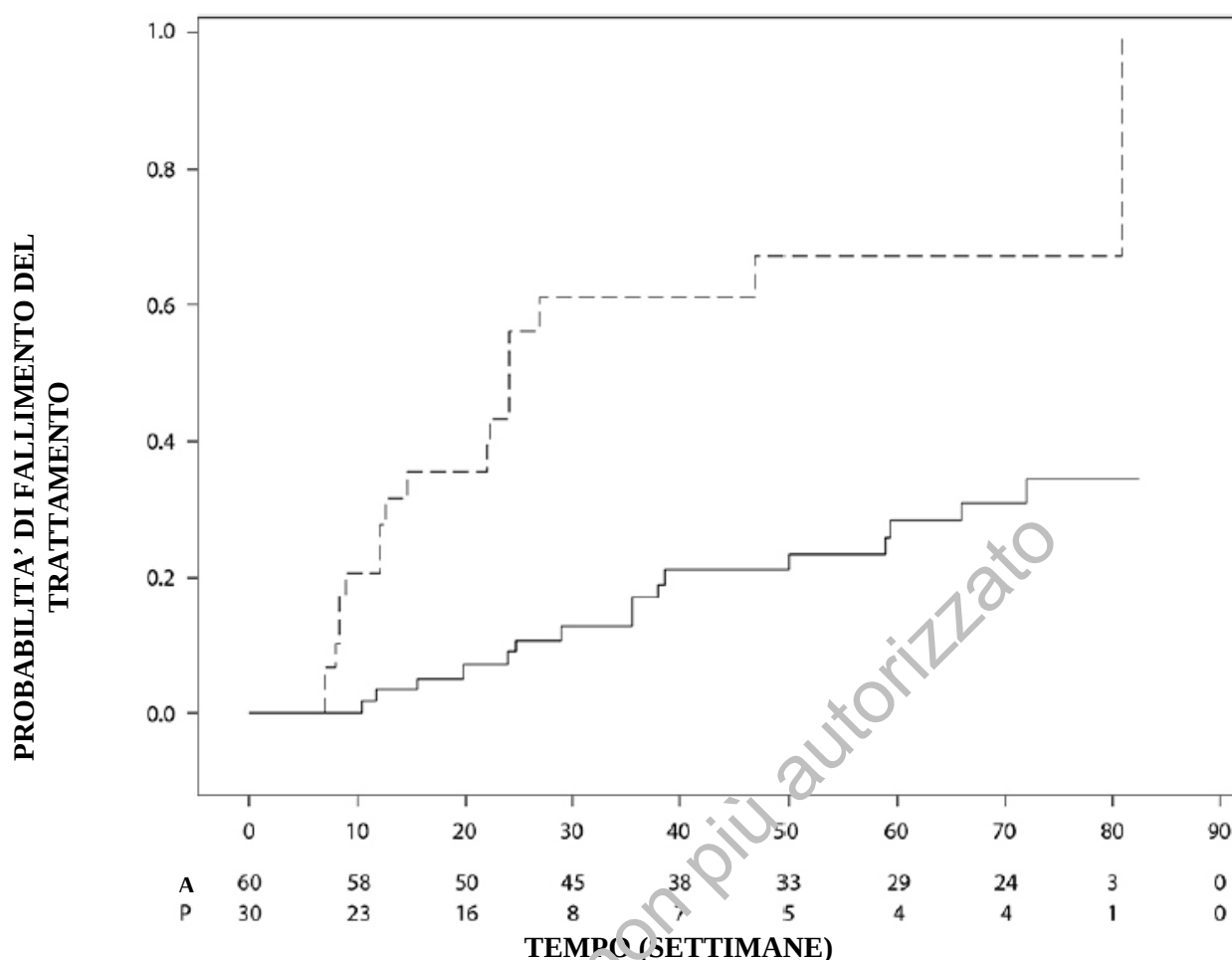
La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai <18 anni di età con uveite anteriore attiva non infettiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento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

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

Risposta clinica

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

Figura 1: curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica



Trattamento

Nota: P = Placebo (numero a rischio), A = Adalimumab (numero a rischio).

Uveite dell'adulto

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in pazienti adulti con uveite intermedia non-infettiva, 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 all'ingresso nello studio una dose standardizzata di prednisone pari a 60 mg/die per 2 settimane seguita da un programma obbligatorio di riduzione del dosaggio, fino alla sospensione totale del corticosteroide entro la settimana 15.

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

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". Il fallimento del trattamento è stato definito attraverso un parametro a più componenti basato su lesioni

vascolari infiammatorie corioretiniche e/o retiniche, numero di cellule in camera anteriore (anterior chamber, AC), grado di opacità del vitreo (vitreous haze, VH) e migliore acuità visiva corretta (best corrected visual acuity, BCVA).

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 22). 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 22
Tempo al fallimento del trattamento negli studi UV I e UV II

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

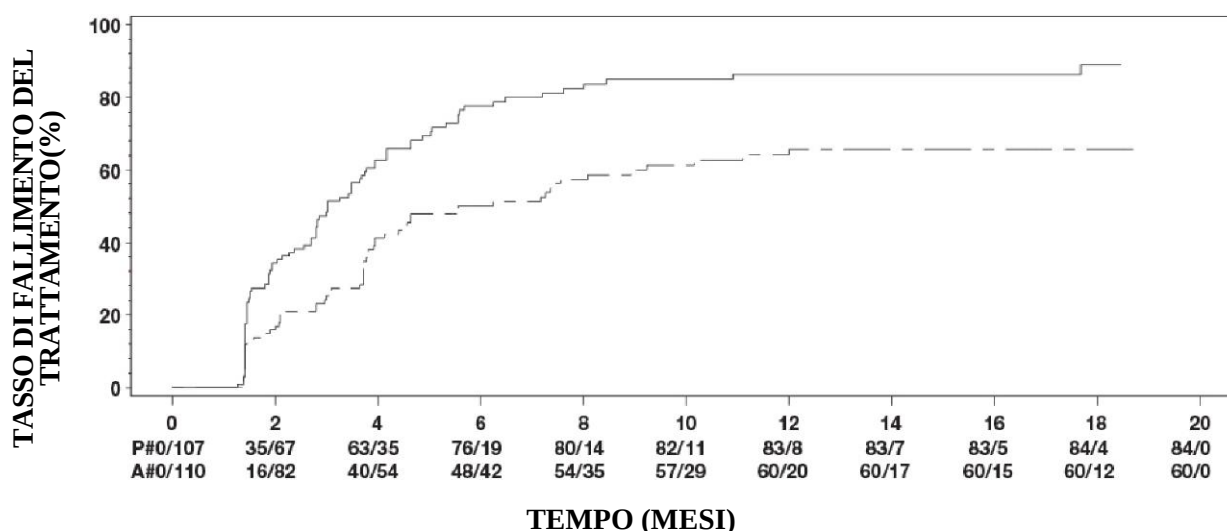
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni dovuti a motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

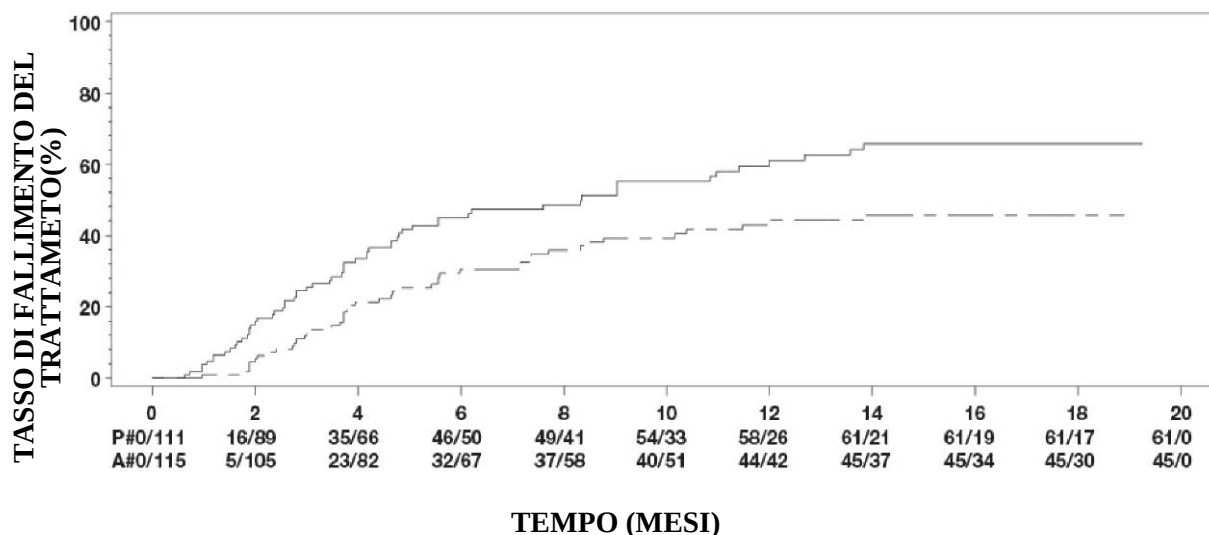
^a HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

^b Valore P bilaterale dal test dei ranghi logaritmici.

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

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





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

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

Dei 417 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 46 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. sviluppo di complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 371 pazienti rimanenti, 276 pazienti valutabili hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 222 (80,4%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC $\leq 0,5+$, grado VH $\leq 0,5+$) con una dose concomitante di steroidi $\leq 7,5$ mg al giorno, e 184 (66,7%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA erano migliorati o mantenuti (deteriorazione < 5 lettere) nell'88,4% degli occhi alla settimana 78. Tra i pazienti che hanno interrotto lo studio prima della settimana 78, l'11% ha interrotto a causa di eventi avversi, ed il 5% a causa di risposta insufficiente al trattamento con adalimumab.

Qualità della vita

Gli esiti riferiti dal paziente per quanto riguarda la funzione visiva sono stati misurati in entrambi gli studi clinici, utilizzando la scala NEI VFQ-25. Adalimumab si è dimostrato numericamente superiore 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 formare anticorpo anti- adalimumab. La formazione di anticorpi anti-adalimumab è associata all'aumento della clearance ed alla riduzione dell'efficacia di adalimumab. Non esiste una correlazione evidente tra la presenza di anticorpi anti-adalimumab e l'insorgenza di eventi avversi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con il medicinale di riferimento contenente adalimumab in uno o più sottogruppi di pazienti pediatrici affetti da colite ulcerosa, vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione sottocutanea di 24 mg/m² (fino ad un massimo di 40 mg) a settimane alterne a pazienti di età dai 4 ai 17 anni affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare (JIA) il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab (valori misurati dalla settimana 20 alla 48) è stato di $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) in co-somministrazione con metotressato.

Nei pazienti con JIA poliarticolare di età da 2 a <4 anni o di 4 anni e oltre di peso < 15 kg trattati con adalimumab 24 mg/m² il valore medio minimo all'equilibrio della concentrazione sierica di adalimumab è stato di $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) in co-somministrazione con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m² (fino ad un massimo di 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite associata ad entesite, il valore medio minimo delle concentrazioni sieriche di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla settimana 24) sono stati di $8,8 \pm 6,6$ µg/ml con adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di $11,8 \pm 4,3$ µg/ml in co-somministrazione con metotressato.

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

Nei pazienti pediatrici con MC di grado da moderato a severo, la dose di induzione di adalimumab in aperto era 160/80 mg o 80/40 mg alle settimane 0 e 2, rispettivamente, a seconda del cut-off del peso corporeo a 40 kg. Alla settimana 4, i pazienti erano randomizzati 1:1 sulla base del peso corporeo nei gruppi del trattamento di mantenimento o alla Dose Standard (40/20 mg a settimane alterne) o alla Dose Bassa (20/10 mg a settimane alterne). Le concentrazioni sieriche medie ($\pm$ SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano $15,7 \pm 6,6$ µg/ml per i pazienti ≥ 40 kg (160/80 mg) e $10,6 \pm 6,1$ µg/ml per i pazienti < 40 kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella terapia stabilita alla randomizzazione, le concentrazioni medie dei livelli minimi ($\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano $9,5 \pm 5,6$ µg/ml per il gruppo a Dose Standard e $3,5 \pm 2,2$ µg/ml per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano mantenute nei pazienti che continuavano a ricevere il trattamento di adalimumab a settimane alterne per 52 settimane. Per i pazienti che aumentavano la dose da un regime a settimane alterne a uno settimanale, le concentrazioni sieriche medie ($\pm$ SD) di adalimumab alla settimana 52 erano $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, a settimana) e $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, a settimana).

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite è stata predetta usando modelli e simulazione di farmacocinetica estrapolati da popolazioni di pazienti pediatrici affetti da altre

patologie per le quali adalimumab è indicato (psoriasi pediatrica, artrite idiopatica giovanile, malattia di Crohn pediatrica e artrite associata ad entesite). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore ai 6 anni. I modelli indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

Rapporto esposizione-risposta nella popolazione pediatrica

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

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

Adulti

Dopo la somministrazione sottocutanea di una singola dose di 40 mg, l'assorbimento e la distribuzione di adalimumab sono stati lenti, con picchi di concentrazione sierica raggiunti circa 5 giorni dopo la somministrazione. La biodisponibilità media assoluta di adalimumab rilevata nei tre studi dopo una dose sottocutanea unica di 40 mg è stata del 64%. Dopo dosi endovenose singole da 0,25 a 10 mg/kg, le concentrazioni sono state proporzionali alla dose. Dopo dosi di 0,5 mg/kg (~40 mg), la clearance è variata da 11 a 15 ml/ora, il volume di distribuzione (V_d) 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 combinazione con metotressato). I livelli sierici minimi di adalimumab all'equilibrio a seguito di dosaggi sottocutanei da 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane o settimanalmente sono aumentati in maniera pressoché dose-dipendente.

Nei pazienti adulti affetti da psoriasi, le concentrazioni dei livelli minimi allo stato stazionario erano di 5 µg/ml durante il trattamento in monoterapia con adalimumab 40 mg a settimane alterne.

Nei pazienti con malattia di Crohn, la dose di carico con 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab alla settimana 2 ha permesso di raggiungere concentrazioni sieriche minime di adalimumab di circa 5,5 µg/ml durante il periodo di induzione. Una dose di carico con 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 80 mg di adalimumab alla settimana 2 ha permesso di raggiungere 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 affetti da uveite, una dose di carico di 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab a settimane alterne a partire dalla settimana 1 ha determinato concentrazioni medie allo stato stazionario di circa 8-10 µg/ml.

Dal modello e dalla simulazione farmacocinetica e farmacodinamica di popolazione è stato ipotizzato 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).

Eliminazione

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

Insufficienza epatica o renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

È stato condotto uno studio sulla tossicità nello sviluppo embrio-fetale/sviluppo perinatale in scimmie cinomologhe con dosaggi di 0, 30 e 100 mg/kg (9-17 scimmie/gruppo); tale studio non ha evidenziato danni fetali provocati da adalimumab. Sia le prove di cancerogenesi che le valutazioni standard sulla fertilità e sulla tossicità postnatale non sono state condotte 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

Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Mannitolo
Sodio cloruro
Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per regolare il 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

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Kromeya 40 mg/0,8 ml soluzione iniettabile per uso pediatrico in flaconcino monouso può essere conservato a temperature fino a un massimo di 25°C per un periodo di non oltre 14 giorni. Il flaconcino deve essere protetto dalla luce e gettato se non usato durante il periodo dei 14 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Kromeya 40 mg/0,8 ml soluzione iniettabile per uso pediatrico in flaconcino monouso

0,8 mL di soluzione in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo in gomma (gomma sintetica) e ghiera in alluminio.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino, 1 siringa per iniezione sterile, 1 ago sterile, 1 adattatore per flaconcino e 2 tamponi imbevuti di alcool.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

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

EU/1/19/1357/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

2 April 2019

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 DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI 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**

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Svizzera

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.a.
Via delle Magnolie 15
Loc. frazione Zona Industriale
70026 - Modugno (BA)
Italia

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 della sicurezza

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**

La Scheda Promemoria per il Paziente (adulti e pazienti pediatrici) contiene i seguenti elementi chiave:

- Infezioni, tra cui la tubercolosi
- Tumori
- Disturbi al sistema nervoso
- Vaccinazioni

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita
adalimumab

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

Una siringa pre-riempita da 0,8 ml contiene 40 mg di adalimumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, mannitolo, sodio cloruro, acido citrico monoidrato, sodio citrato, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 siringhe pre-riempite

2 tamponi di alcool

6 siringhe pre-riempite

6 tamponi di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Monouso

Aprire qui.

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
Fare riferimento al foglio illustrativo per condizioni di conservazione alternative.

Tenere la siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

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

EU/1/19/1357/002
EU/1/19/1356/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kromeya 40 mg

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 SIRINGA

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

Kromea 40 mg iniezione
adalimumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita
adalimumab

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

Una penna pre-riempita da 0,8 ml contiene 40 mg di adalimumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasicodidrato, sodio fosfato dibasico diidra o, mannitolo, sodio cloruro, acido citrico monoidrato, sodio citrato, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

2 penne pre-riempite

2 tamponi di alcool

6 penne pre-riempite

6 tamponi di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Monouso

Aprire qui.

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
Fare riferimento al foglio illustrativo per condizioni di conservazione alternative.

Tenere la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

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

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1356/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kromeya 40 mg

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 PENNA

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

Kromeya 40 mg iniezione
adalimumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kromea 40 mg/0,8 mL soluzione iniettabile per uso pediatrico
adalimumab

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

Un flaconcino da 0,8 ml contiene 40 mg di adalimumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, mannitolo, sodio cloruro, acido citrico monoidrato, sodio citrato, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**Soluzione iniettabile**

1 flaconcino
1 siringa sterile per iniezione
1 ago sterile
1 adattatore per flaconcino
2 tamponi di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Ogni articolo è monouso

Aprire qui.

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
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

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

EU/1/19/1357/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kromeya 40 mg

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 FLACONCINO

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

Kromea 40 mg/0,8 mL iniezione
adalimumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

40 mg/0,8 ml

6. ALTRO

Monouso

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Kromeya 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita adalimumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver 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 Kromeya e durante il trattamento con Kromeya. Conservi questa scheda promemoria per il paziente durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima iniezione di Kromeya (sua o del suo bambino).
- 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 Kromeya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kromeya
3. Come usare Kromeya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kromeya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kromeya is e a che cosa serve

Kromeya contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul suo sistema immunitario (di difesa).

Kromeya è indicato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:

- artrite reumatoide,
- artrite idiopatica giovanile poliarticolare,
- artrite associata ad entesite,
- spondilite anchilosante,
- spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante,
- artrite psoriasica,
- psoriasi,
- malattia di Crohn,
- colite ulcerosa e
- uveite non infettiva

Il principio attivo contenuto in Kromeya, adalimumab, è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico nel corpo.

Il bersaglio di adalimumab è un'altra proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNF α), che è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNF α , Kromea blocca la sua azione e diminuisce l'infiammazione in queste malattie.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.

Kromea è usato per trattare l'artrite reumatoide negli adulti. Se ha un'artrite reumatoide di grado da moderato a severo, possono essere inizialmente assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, le verrà dato Kromea per trattare l'artrite reumatoide.

Kromea può essere anche utilizzato per la terapia dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

Kromea può rallentare la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni, causato dalla malattia, e migliorare la funzionalità fisica.

Generalmente Kromea è usato con il metotressato. Se il medico ritiene che il trattamento con metotressato non è appropriato, Kromea può essere somministrato da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l'artrite associata ad entesite sono malattie infiammatorie che generalmente si manifestano durante l'infanzia.

Kromea è usato per trattare l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei bambini e negli adolescenti di età dai 2 ai 17 anni e l'artrite associata ad entesite nei bambini e negli adolescenti di 6-17 anni di età. Ai pazienti possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, sarà loro somministrato Kromea per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell'artrite associata ad entesite.

Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

Kromea è usato per trattare queste condizioni negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, le saranno somministrati prima altri farmaci. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, le sarà somministrato Kromea per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni associata alla psoriasi.

Kromea è usato per trattare l'artrite psoriasica negli adulti. Kromea può rallentare il danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni, causato dalla malattia, e migliorare la funzionalità fisica.

Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione infiammatoria che causa chiazze sulla pelle rossastre, desquamate e indurite. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal loro letto, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia

causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce a un aumento della produzione di cellule cutanee.

Kromea è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. Kromea è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni nei quali i medicinali applicati sulla pelle e il trattamento con i raggi UV non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'infezione dell'intestino.

Kromea 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 Kromea per ridurre i segni ed i sintomi tipica della malattia di Crohn.

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è un'infezione dell'intestino.

Kromea è usato per trattare la colite ulcerosa negli adulti. Se è affetto da colite ulcerosa assumerà prima altri farmaci. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, le sarà somministrato Kromea per ridurre i segni ed 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.

L'infezione 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). Kromea agisce riducendo questa infiammazione.

Kromea è impiegato per il trattamento di:

- adulti con uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio
- bambini dai 2 anni di età con uveite cronica non infettiva con infiammazione che interessa la parte anteriore dell'occhio

2. Cosa deve sapere prima di usare Kromea

Non usi Kromea

- 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, compresa la tubercolosi, sepsi (infezione del sangue) o altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate al sistema immunitario compromesso). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali (vedere "Avvertenze e precauzioni").
- In presenza di insufficienza cardiaca moderata o severa. 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 Kromea.

Reazioni allergiche

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso d'oppressione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più Kromea e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

Infezioni

- In caso d'infezione, comprese infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Kromea. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con Kromea. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è ridotta. Queste infezioni possono essere più gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni dell'organismo insolite e sepsi (infezione del sangue). In rari casi queste infezioni possono essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico la presenza di sintomi quali febbre, ulcere, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di Kromea.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, il medico dovrà controllare se presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Kromea. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua anamnesi 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.

Viaggi/infezioni endemiche

- Si rivolga al medico se è vissuto o ha viaggiato in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono comuni.
- Si rivolga al medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

Virus epatite B

- Comunichi al 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 adalimumab 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 dell'infezione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.

Età oltre i 65 anni

- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di Kromea. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con Kromea. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ulcere, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Intervento chirurgico o procedure dentistiche

- Se sta per sottoporsi a intervento chirurgico o procedure dentistiche, comunichi al medico che sta prendendo Kromea. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea del farmaco.

Malattie demielinizzanti

- Se è affetto da o sviluppa malattie demielinizzanti (una malattia che colpisce lo strato isolante attorno ai nervi come la sclerosi multipla), il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con Kromea. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali alterazioni della vista, debolezza a carico di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccini

- Certi vaccini contengono virus o forme vive ma attenuate di batteri che causano la malattia e pertanto non devono essere somministrati durante il trattamento con Kromea in caso di infezioni. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di Kromea, si consiglia, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto in base all'età. Se ha assunto Kromea durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo dall'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 Kromea durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- È importante informare il medico riguardo a eventuali problemi al cuore, sia passati che presenti. In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con Kromea, il medico dovrà attentamente valutare e monitorare la funzione cardiaca. Se appaiono nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, respiro corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico.

Febbre, lividi, sanguinamento o colorito pallido

- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule ematiche sufficiente e tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un'emorragia. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facilità di emorragie o pallore, si rivolga immediatamente al medico. Quest'ultimo potrebbe decidere di interrompere la terapia.

Tumori

- Nei bambini e negli adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori. I pazienti con artrite reumatoide severa e di lunga durata possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma o una leucemia (un tumore che colpisce le cellule del sangue e il midollo osseo). Se lei assume Kromea, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori 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 i farmaci azatioprina o mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o mercaptopurina con Kromea.

- Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di tumore della pelle diverso dal melanoma. Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso del trattamento o successivamente ad esso o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di tumori, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata malattia polmonare cronica ostruttiva (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.
- Raramente, il trattamento con Kromea può portare alla manifestazione di una sindrome come il lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o affaticamento.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare Kromea.
- Non somministrare Kromea a bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età inferiore ai 2 anni.
- Non usare la siringa pre-riempita da 40 mg o la penna pre-riempita da 40 mg se sono raccomandati dosaggi diversi da 40 mg.

Altri medicinali e Kromea

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Kromea 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).

Kromea non deve essere preso in concomitanza con medicinali contenenti i principi attivi anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di avere infezioni gravi. L'associazione di adalimumab così come di altri antagonisti del TNF e anakinra o abatacept non è raccomandata sulla base del rischio aumentato di infezioni, comprese infezioni gravi e altre potenziali interazioni farmacologiche. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

Se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si consiglia di evitare una gravidanza e di utilizzare un'adeguata misura contraccettiva durante l'utilizzo di Kromea e per almeno 5 mesi dopo l'ultima iniezione di Kromea. Se inizia una gravidanza deve contattare il medico.

Kromea deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.

Secondo uno studio effettuato su donne in gravidanza, , non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto adalimumab durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto adalimumab.

Kromea può essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Se assume Kromea durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di Kromea durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione (per maggiori informazioni sulle vaccinazioni consulti la sezione sulle vaccinazioni).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kromea può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di Kromea, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

Kromea contiene sodio

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

3. Come usare Kromea

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Kromea va iniettato sotto la pelle (uso sottocutaneo). I pazienti che richiedono una dose inferiore a 40 mg devono usare la presentazione di Kromea in flaconcino da 40 mg.

La dose raccomandata di Kromea in ciascuna delle indicazioni approvate è mostrata nella seguente tabella.

Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Adulti	40 mg a settimane alterne	Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con Kromea. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, Kromea può essere somministrato da solo. Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con Kromea, il medico può decidere di prescrivere 40 mg di adalimumab ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non applicabile
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso compreso tra 10 kg e meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non applicabile

Artrite associata ad entesite		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non applicabile
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non applicabile

Psoriasi a placche		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Adulti	Dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da una dose di 40 mg, somministrata a settimane alterne dopo la dose iniziale. Deve continuare il trattamento con Kromea per il tempo indicato dal medico.	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 30 kg	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.	Non applicabile
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	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.	Non applicabile

Malattia di Crohn		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini, adolescenti, e adulti dai 6 anni con peso uguale o superiore ai 40 kg	Dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg dopo	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può

	due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico può prescrivere 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 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg	Dose iniziale di 40 mg seguita da 20 mg dopo due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Colite ulcerosa		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Adulti	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 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane dopo. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Uveite non infettiva		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Adulti	Dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg), seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare a iniettarsi il trattamento con Kromeya per tutto il tempo indicato dal medico.	I corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con Kromeya. Kromeya può essere somministrato in monoterapia.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg somministrati a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale. Si raccomanda l'utilizzo di Kromeya in associazione con metotressato.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale. Si raccomanda l'utilizzo di Kromeya in associazione con metotressato.

Modo e via di somministrazione

Kromeya è somministrato per iniezione sotto la cute (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Kromeya sono fornite nella sezione 7 "Istruzioni per l'uso".

Se usa più Kromeya di quanto deve

Se accidentalmente inietta Kromeya più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco di quanto richiesto. Conservi sempre la scatola del farmaco, anche se vuota.

Se dimentica di usare Kromeya

Se dimentica di fare un'iniezione, deve iniettarsi la dose successiva di Kromeya non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito se non avesse dimenticato una dose.

Se interrompe il trattamento con Kromeya

La decisione di interrompere l'uso di Kromea deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione del trattamento.

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 trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di Kromea.

Consulti urgentemente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi di reazione allergica o di insufficienza cardiaca quali:

- eruzione cutanea grave, orticaria;
- gonfiore del viso, delle mani, dei piedi;
- difficoltà a respirare, difficoltà a deglutire;
- respiro corto sotto sforzo o in posizione sdraiata o piedi gonfi.

Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:

- segni e sintomi di infezione come febbre, sensazione di malessere, ulcere, problemi dentali, bruciore nell'urinare, stanchezza, debolezza o tosse
- sintomi di problemi ai nervi come formicolio, sdoppiamento della vista; debolezza delle braccia o delle gambe;
- segni di tumore alla pelle come gonfiore o piaghe che non guariscono;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, emorragie, pallore.

I seguenti effetti indesiderati che sono stati osservati con adalimumab.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, edema, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, rinorrea, sinusite e polmonite);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore ai muscoli.

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 alla bocca (tra cui infezioni dei denti ed herpes simplex);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezioni delle vie urinarie;
- infezioni da miceti;
- infezioni a carico delle articolazioni;
- tumori benigni;
- tumore della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- cambiamenti d'umore (tra cui depressione);

- ansia;
- disturbi del sonno;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- sintomi di compressione di radici nervose (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe);
- disturbi visivi;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di stanza che gira);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- vampate;
- ematoma (un rigonfiamento solido con sangue coagulato);
- tosse;
- asma;
- fiato corto;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome secca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- contusione;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita delle mani e dei piedi;
- aumento della sudorazione;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nelle urine;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema (un accumulo di liquido nel corpo che causa il rigonfiamento del tessuto interessato);
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di emorragia o di contusioni;
- difficoltà di cicatrizzazione.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- infezioni insolite (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si verificano quando si riducono le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- tumori inclusi i tumori che colpiscono il sistema linfatico (linfoma) e il melanoma (un tipo di tumore della pelle);
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, cute e linfonodi (più comunemente una condizione chiamata sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia (danno ai nervi)
- ictus;
- visione doppia
- perdita dell'udito, ronzio;

- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni;
- problemi al cuore che possono causare fiato corto o gonfiore a livello delle caviglie;
- infarto acuto del miocardio;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattia polmonare che provoca fiato corto (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria polmonare);
- versamento pleurico (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà nella deglutizione;
- edema facciale (gonfiore);
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea;
- fegato grasso (accumulo di grasso nelle cellule del fegato);
- sudorazione notturna;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (una malattia immunitaria tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi)
- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazione.

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1000)

- leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- disturbi neurologici (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré, una condizione 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 (buco 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 pericolosa per la vita con sintomi simil-influenzali e eruzioni con vescicole);
- edema facciale (gonfiore) associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (rash cutaneo infiammatorio);
- sindrome simile al lupus;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoidale (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 tumore del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare).

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)

- bassa conta dei globuli bianchi;
- bassa conta dei globuli rossi;
- aumento dei lipidi nel sangue;
- aumento degli enzimi epatici.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi;
- riduzione della conta delle piastrine;
- aumento dell'acido urico nel sangue;
- alterazione del sodio nel sangue;
- riduzione del calcio nel sangue;
- riduzione del fosforo nel sangue;
- aumento dello zucchero nel sangue;
- aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue;
- presenza di autoanticorpi nel sangue;
- riduzione del potassio nel sangue.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- livelli elevati di bilirubina nel sangue (esame epatico del sangue).

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)

- bassa conta dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kromea

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/scatola dopo la scritta Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere la siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Condizioni di conservazione alternative:

Quando necessario (per esempio quando viaggia) una singola siringa pre-riempita di Kromea può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 14 giorni – assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimosso dal frigorifero per essere conservato a temperatura ambiente, la siringa pre-riempita **deve essere usata entro 14 giorni o buttata via**, anche se viene posta di nuovo nel frigorifero.

Deve registrare la data in cui la siringa viene tolta dal frigorifero la prima volta e la data dopo la quale la siringa deve essere buttata via.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al medico o al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kromeya

- Il principio attivo è adalimumab. Ogni siringa pre-riempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione.
- Gli altri componenti sono sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, mannitolo, sodio cloruro, acido citrico monoidrato, sodio citrato, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Kromeya e contenuto della confezione

Kromeya 40 mg soluzione iniettabile (iniezione) in siringa pre-riempita è fornito come 0,8 ml di soluzione sterile chiara, incolore di 40 mg di adalimumab.

La siringa pre-riempita di Kromeya contiene una siringa pre-riempita in vetro con protezione dell'ago e delle dita. Ogni confezione contiene 2 o 6 siringhe pre-riempite e 2 o 6 tamponi imbevuti di alcool.

Kromeya è disponibile in flaconcino, siringa pre-riempita, e penna pre-riempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

Produttore

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il (mm/aaaa)

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

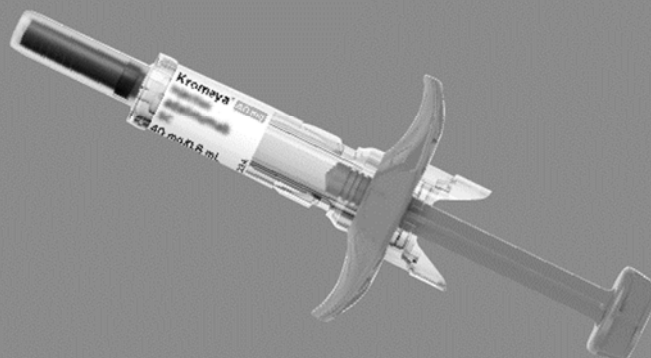
7. Istruzioni per l'uso

Si assicuri di leggere, capire e seguire queste istruzioni per l'uso prima di iniettare Kromeya. Il suo medico dovrebbe mostrarle come preparare e iniettare Kromeya correttamente usando la siringa pre-riempita prima di usarla per la prima volta. Si rivolga al medico se ha domande.

7. Istruzioni per l'uso

Kromeya[®]

Siringa pre-riempita monouso
(adalimumab) per iniezione
sottocutanea
40mg



Nota : immagini a solo scopo illustrativo

Legga attentamente tutte le istruzioni prima di usare Kromeya in siringa pre-riempita.

Informazioni importanti

- Utilizzi Kromeya in siringa pre-riempita solo se l'operatore sanitario l'ha istruita correttamente su come usare la siringa pre-riempita.
- Kromeya è una siringa pre-riempita monouso.
- Kromeya siringa pre-riempita ha una protezione trasparente dell'ago che copre l'ago dopo che l'iniezione è completata.
- I bambini di età inferiore ai 12 anni non sono autorizzati a farsi l'iniezione da soli e l'iniezione deve essere fatta da un adulto addestrato.
- Tenga Kromeya in siringa pre-riempita e il contenitore per lo smaltimento di rifiuti speciali fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non agitare. Lo scuotimento può danneggiare la siringa pre-riempita e il medicinale.
- Non usi la siringa pre-riempita di Kromeya se la soluzione appare torbida o ha cambiato colore o presenta particelle o flocculi. La soluzione deve essere chiara e incolore.
- Non provi ad attivare la protezione trasparente dell'ago prima dell'iniezione.
- Non inserisca le dita nell'apertura della protezione trasparente dell'ago.
- Non usi una siringa pre-riempita di Kromeya che è stata congelata o lasciata alla luce diretta.
- Non usi Kromeya siringa pre-riempita se è caduta o danneggiata poichè la siringa pre-riempita potrebbe essere rotta anche se non si vede la rottura. Piuttosto utilizzi una siringa pre-riempita nuova.

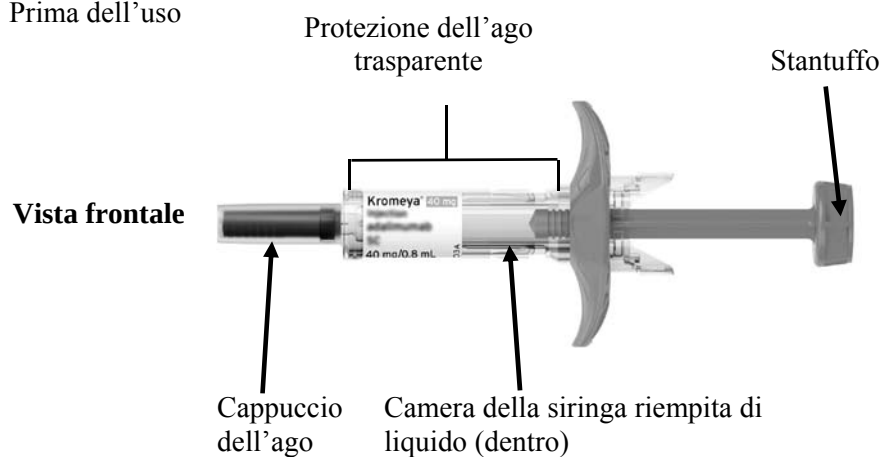
Informazioni sulla conservazione

- Conservi la siringa pre-riempita nel suo imballaggio originale per proteggerla dalla luce.
- Conservi la siringa pre-riempita in frigorifero tra i 2°C e gli 8°C.
- Se necessario, ad esempio quando è in viaggio, una singola siringa pre-riempita può essere

conservata a temperatura ambiente fino a 14 giorni.

Prenda confidenza con Kromea siringa pre-riempita

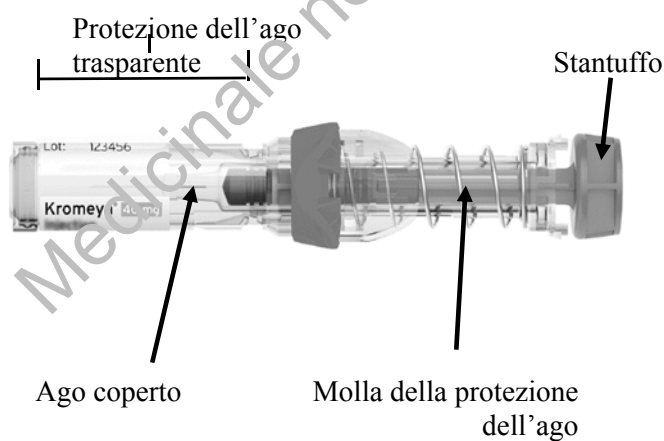
Prima dell'uso



Vista dietro



Dopo l'uso



Step 1 Si prepari per l'iniezione

Ogni confezione di Kromea siringa pre-riempita contiene due o sei siringhe.

1.1 Prepari una superficie pulita, come un tavolo o una superficie piana, in una zona ben illuminata.

1.2 Avrà inoltre bisogno di (Figura A):

- un tampone di alcool (incluso nella confezione)

- un batuffolo di cotone o una garza, e
- un contenitore per rifiuti speciali.

Apra il contenitore per rifiuti speciali così è pronto per l'utilizzo.



Figura A

1.3 Rimuova la confezione dal frigorifero (Figura B).

1.4 Controlli la data di scadenza sul lato della confezione (Figura B).

Avvertenza: Non la usi oltre la data di scadenza.

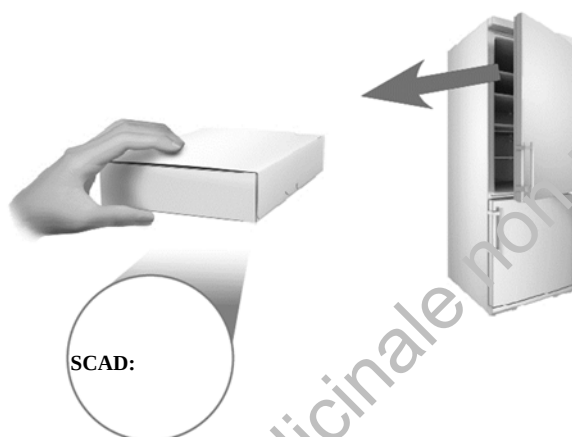


Figura B

1.5 Attenzione: Non prenda la siringa dallo stantuffo o dal tappo dell'ago. Così facendo potrebbe danneggiare la siringa o attivare la protezione trasparente dell'ago.

Tiri fuori la siringa dall'imballaggio originale:

- metta 2 dita nel mezzo della protezione trasparente dell'ago
- tiri la siringa verso l'alto e fuori dalla confezione (Figura C).

La metta su una superficie pulita.

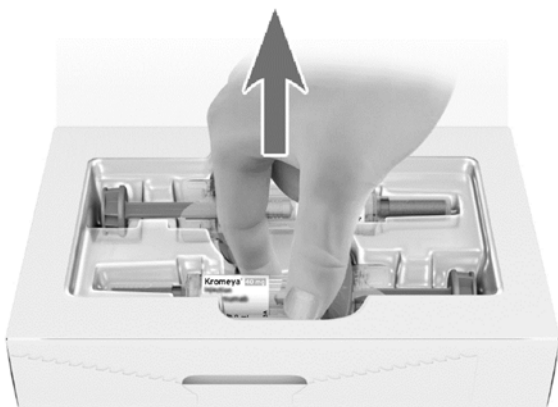


Figura C

1.6 Metta la(e) siringa(he) rimasta(e) nel suo(loro) imballaggio originale in frigorifero (Figura D). Faccia riferimento alle informazioni sulla conservazione per come conservare la siringa(he) non utilizzata(e).

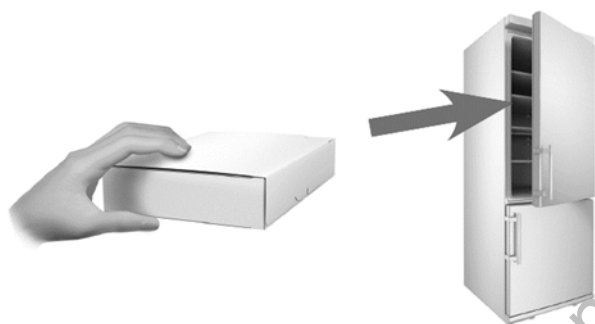


Figura D

1.7 Lasci la siringa a temperatura ambiente per 30 minuti per permettere al medicinale di riscaldarsi. Iniettare il medicinale freddo può essere doloroso. (Figura E).



Figura E

Avvertenza: Non riscaldi la siringa in un altro modo, come nel microonde, nell'acqua calda, o al sole diretto.

Avvertenza: Non rimuova il cappuccio dell'ago per permettere alla siringa di raggiungere la temperatura ambiente.

Step 2 Si lavi le mani

2.1 Lavi bene le mani con sapone e acqua (Figura F) e le asciughi.

Avvertenza: i guanti non sostituiranno la necessità di lavare le mani.



Figura F

Step 3 Controlli la siringa pre-riempita

3.1 Controlli la siringa per assicurarsi che:

- La siringa, la protezione trasparente dell'ago e il tappo dell'ago non siano crepati o danneggiati (Figura G).



Figura G

- Il tappo dell'ago sia attaccato saldamente (Figura H).

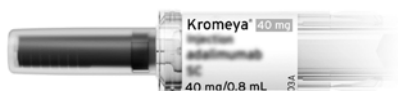


Figura H

- La molla della protezione dell'ago non sia distesa (Figura I).

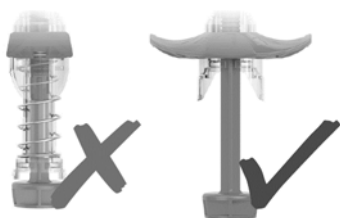


Figura I

Avvertenza: Non usi la siringa se mostra qualche segno di danneggiamento.

Se così fosse, butti via la siringa in un contenitore per rifiuti speciali e contatti l'operatore sanitario o il farmacista.

3.2 Controlli la soluzione per assicurarsi che:

- La soluzione sia limpida, incolore, e priva di particelle (Figura J).

Avvertenza: Non usi la siringa se la soluzione contiene particelle, o è torbida o se è colorata o presenta flocculi.

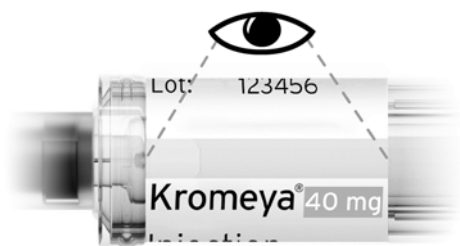


Figura J

3.3 Controlli l'etichetta per assicurarsi che:

- La denominazione sulla siringa sia Kromeya (Figura K).
- La data di scadenza sulla siringa non sia passata (Figura K).



Figura K

Avvertenza: Non usi la siringa se:

- La denominazione sulla siringa non è Kromeiya.
- La data di scadenza sulla siringa è superata.

Se così fosse, butti via la siringa in un contenitore per rifiuti speciali e contatti l'operatore sanitario o il farmacista.

Step 4 Scelga un sito di iniezione

4.1 Scelga un sito di iniezione (Figura L) :

- sulla parte superiore delle cosce.
- sull'addome (inietti ad almeno 5 centimetri di distanza dall'ombelico)

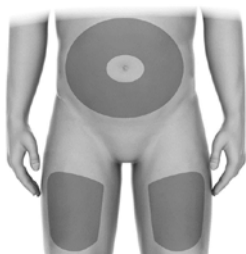


Figura L

4.2 Scelga un sito diverso (ad almeno 2,5 cm dal sito di iniezione precedente) ogni volta per ridurre l'arrossamento, l'irritazione o altri problemi cutanei.

Avvertenza: Non inietti in un'area dolente, contusa, arrossata, indurita, con cicatrici o dove ha smagliature.

Avvertenza: Se ha la psoriasi, non inietti su lesioni desquamate, macchie rosse, spesse, rilevate.

Step 5 Pulisca il sito di iniezione

5.1 Strofini la pelle del punto di iniezione con un tampone imbevuto di alcool per pulirlo. (Figura M)

Avvertenza: Non soffi o tocchi il sito di iniezione dopo averlo pulito.



Figura M

Step 6 Faccia l'iniezione

6.1 Rimuova il tappo dell'ago

- Tenga sempre la siringa dalla parte della protezione trasparente dell'ago.
- Tenga la siringa verso l'alto e tiri il cappuccio dell'ago dritto (Figura N).



Figura N

Potrebbe vedere delle gocce di liquido sulla punta dell'ago.

- Butti via il tappo dell'ago.

Avvertenza: Non tocchi l'ago.

6.2 Pizzichi la pelle

- Tenga la siringa come una penna.
- Con l'altra mano pizzichi delicatamente la pelle (senza spremere) per evitare di fare l'iniezione in un muscolo (Figura O).



Figura O

6.3 Inserisca l'ago

- Con un movimento veloce e breve spinga l'ago fino in fondo nella cute con un angolo di 45° - 90° (Figura P).



Figura P

- Dopo che l'ago è stato inserito, lasci la pelle pizzicata.

6.4 Inietti

- Usi il pollice per spingere delicatamente lo stantuffo fino in fondo (Figura Q).



Figura Q

- Dia allo stantuffo una spinta finale per assicurarsi che l'intera dose sia stata iniettata (Figura R).
- Tenga la siringa fermamente senza muoverla nella stessa angolazione (Figura R).

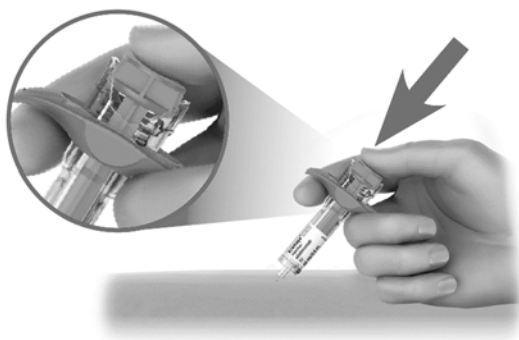


Figura R

Non rimuova l'ago dalla pelle quando lo stantuffo raggiunge la fine.

Rilasci lentamente il pollice in alto.

Questo permetterà all'ago di muoversi nella sua protezione trasparente che lo ricoprirà interamente (Figura S).

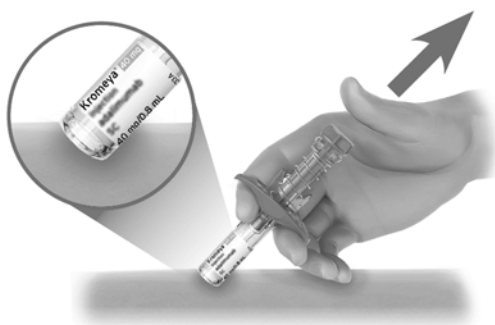


Figura S

Avvertenza: Chiami l'operatore sanitario o il farmacista se:

- non ha iniettato la dose completa o
- la protezione trasparente dell'ago non si attiva dopo l'iniezione.

Avvertenza: **Non** riusi una siringa in caso di iniezione parziale.

Non provi a rimettere il tappo all'ago perchè potrebbe pungersi.

6.5 Se ci sono sangue o soluzioni sul sito di iniezione, preme delicatamente un batuffolo di cotone o una garza (Figura T).



Figura T

Step 7 Getti via la siringa

7.1 Dopo l'uso, getti via la siringa non utilizzata in un contenitore per rifiuti speciali. (Figura U).



Figura U

Avvertenza: tenere il contenitore per i rifiuti speciali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Avvertenza: **Non** getti via la siringa nei rifiuti domestici.

Se non ha un contenitore per i rifiuti speciali, potrebbe usare un contenitore per i rifiuti domestici che:

- sia fatto di plastica resistente;
- possa essere chiuso con un coperchio aderente resistente alla foratura; questo eviterà che escano gli aghi;
- sia diritto e stabile durante l'uso,
- sia resistente alle perdite
- sia etichettato in modo appropriato ovvero che avvisi della presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.

7.2 Quando il contenitore per rifiuti speciali è quasi pieno dovrà seguire le linee guida locali per il corretto smaltimento dei contenitori per rifiuti speciali.

Non ricicli il contenitore per rifiuti speciali.

Step 8 Registri la sua iniezione

8.1 Per ricordarsi quando e dove deve fare l'iniezione successiva dovrebbe tenere un diario con le date di iniezione e il sito utilizzato per l'iniezione (Figura V).



Figura V

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kromea 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita adalimumab

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare ad usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver 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 Kromea e durante il trattamento con Kromea. Conservi questa scheda promemoria per il paziente durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima iniezione di Kromea (sua o del suo bambino).
- 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 Kromea e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kromea
3. Come usare Kromea
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kromea
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kromea is e a che cosa serve

Kromea contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul suo sistema immunitario (di difesa).

Kromea è indicato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:

- artrite reumatoide,
- artrite idiopatica giovanile poliarticolare,
- artrite associata ad entesite,
- spondilite anchilosante,
- spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante,
- artrite psoriasica,
- psoriasi,
- malattia di Crohn,
- colite ulcerosa e
- uveite non infettiva

Il principio attivo contenuto in Kromea, adalimumab, è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico nel corpo.

Il bersaglio di adalimumab è un'altra proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNF α), che è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNF α , Kromea blocca la sua azione e diminuisce l'infiammazione in queste malattie.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una patologia infiammatoria delle articolazioni.

Kromea è usato per trattare l'artrite reumatoide negli adulti. Se ha un'artrite reumatoide di grado da moderato a severo, possono essere inizialmente assunti altri farmaci modificanti la malattia, quali il metotressato. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, le verrà dato Kromea per trattare l'artrite reumatoide.

Kromea può essere anche utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva senza precedente trattamento con metotressato.

Kromea può rallentare la progressione del danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni, causato dalla malattia, e migliorare la funzionalità fisica.

Generalmente Kromea è usato con il metotressato. Se il medico ritiene che il trattamento con metotressato non è appropriato, Kromea può essere somministrato da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l'artrite associata ad entesite sono malattie infiammatorie che generalmente si manifestano durante l'infanzia.

Kromea è usato per trattare l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei bambini e negli adolescenti di età dai 2 ai 17 anni e l'artrite associata ad entesite nei bambini e negli adolescenti di 6-17 anni di età. Ai pazienti possono essere somministrati altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, sarà loro somministrato Kromea per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell'artrite associata ad entesite.

Spondilite anchilosante e spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante

La spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante sono infiammazioni della colonna vertebrale.

Kromea è usato per trattare queste condizioni negli adulti. Se è affetto da spondilite anchilosante o da spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante, le saranno somministrati prima altri farmaci. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, le sarà somministrato Kromea per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni associata alla psoriasi.

Kromea è usato per trattare l'artrite psoriasica negli adulti. Kromea può rallentare il danno alle cartilagini ed alle ossa delle articolazioni, causato dalla malattia, e migliorare la funzionalità fisica.

Psoriasi a placche in adulti e bambini

La psoriasi a placche è una condizione infiammatoria che causa chiazze sulla pelle rossastre, squamate e indurite. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal loro letto, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia

causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce a un aumento della produzione di cellule cutanee.

Kromea è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo negli adulti. Kromea è inoltre utilizzato per trattare la psoriasi a placche grave in bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni nei quali i medicinali applicati sulla pelle e il trattamento con i raggi UV non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Malattia di Crohn negli adulti e nei bambini

La malattia di Crohn è un'inflammatione dell'intestino.

Kromea 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 Kromea per ridurre i segni ed i sintomi tipica della malattia di Crohn.

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è un'inflammatione dell'intestino.

Kromea è usato per trattare la colite ulcerosa negli adulti. Se è affetto da colite ulcerosa assumerà prima altri farmaci. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, le sarà somministrato Kromea per ridurre i segni ed 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.

L'inflammatione 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). Kromea agisce riducendo questa infiammazione.

Kromea è impiegato per il trattamento di:

- adulti con uveite non infettiva con infiammazione che interessa il fondo dell'occhio
- bambini dai 2 anni di età con uveite cronica non infettiva con infiammazione che interessa la parte anteriore dell'occhio

2. Cosa deve sapere prima di usare Kromea

Non usi Kromea

- 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, compresa la tubercolosi, sepsi (infezione del sangue) o altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate al sistema immunitario indebolito). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ulcere, sensazione di stanchezza, problemi dentali (vedere "Avvertenze e precauzioni").
- 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 Kromea

Reazioni allergiche

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso d'oppressione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più Kromea e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

Infezioni

- In caso d'infezione, comprese infezioni a lungo termine o localizzate (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Kromea. Se ha dubbi, contatti il medico.
- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con Kromea. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è ridotta. Queste infezioni possono essere più gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni dell'organismo insolite e sepsi (infezione del sangue). In rari casi queste infezioni possono 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 consigliare la sospensione temporanea di Kromea.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, il medico dovrà controllare se presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Kromea. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua anamnesi 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.

Viaggi/infezioni endemiche

- Si rivolga al medico se è vissuto o ha viaggiato in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono comuni.
- Si rivolga al medico se ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

Virus epatite B

- Comunichi al 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 adalimumab 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 dell'infezione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.

Età oltre i 65 anni

- Se ha più di 65 anni può essere più suscettibile ad infezioni durante l'assunzione di Kromea. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione a segni di infezione mentre è in trattamento con Kromea. È importante informare il medico se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ulcere, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Intervento chirurgico o procedure dentistiche

- Se sta per avere un intervento chirurgico o procedure dentistiche, comunichi al medico che sta prendendo Kromea. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea del farmaco.

Malattie demielinizzanti

- Se è affetto da o sviluppa malattie demielinizzanti (una malattia che colpisce lo strato isolante attorno ai nervi come la sclerosi multipla), il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con Kromea. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali alterazioni della vista, debolezza a carico di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccini

- Certi vaccini contengono virus, forme vive ma attenuate di batteri che causano la malattia e non devono essere somministrati durante il trattamento con Kromea in caso di infezioni. Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di Kromea, si consiglia, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto in base all'età. Se ha assunto Kromea durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo dall'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 Kromea durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- È importante informare il medico riguardo a eventuali problemi al cuore, sia passati che presenti. In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con Kromea, il medico dovrà attentamente valutare e monitorare la funzionalità cardiaca. Se appaiono nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, respiro corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico.

Febbre, lividi, sanguinamento o aspetto pallido

- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule ematiche sufficiente e tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un'emorragia. Nel caso in cui lei abbia febbre persistente, lividi o facilità di emorragie o pallore, si rivolga immediatamente al medico. Quest'ultimo potrebbe decidere di interrompere la terapia.

Tumori

- Nei bambini e negli adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori. I pazienti con artrite reumatoide severa di lunga data, possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma o una leucemia (un tumore che colpisce le cellule del sangue e il midollo osseo). Se lei assume Kromea, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori 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 i farmaci azatioprina o mercaptopurina. Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o mercaptopurina con Kromea.

- Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di tumore della pelle diverso dal melanoma. Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso del trattamento o successivamente ad esso o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di tumori, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata malattia polmonare cronica ostruttiva (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.
- Raramente, il trattamento con Kromea può portare alla manifestazione di una sindrome come il lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o affaticamento.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile, i bambini dovrebbero aver già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare Kromea.
- Non dare Kromea a bambini con artrite idiopatica giovanile poliarticolare di età inferiore ai 2 anni.
- Non usare la siringa pre-riempita da 40 mg o la penna pre-riempita da 40 mg se sono raccomandati dosaggi diversi da 40 mg.

Altri medicinali e Kromea

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Kromea 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).

Kromea non deve essere preso in concomitanza con medicinali contenenti i principi attivi anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di avere infezioni gravi. L'associazione di adalimumab così come di altri antagonisti TNF e anakinra o abatacept non è raccomandata sulla base del rischio aumentato di infezioni, comprese infezioni gravi e altre potenziali interazioni farmacologiche. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

Se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si consiglia di evitare una gravidanza e deve usare un'adeguata misura contraccettiva durante l'utilizzo di Kromea e per almeno 5 mesi dopo l'ultima iniezione di Kromea. Se inizia una gravidanza deve contattare il medico.

Kromea deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.

Secondo uno studio condotto su donne in stato di gravidanza, , non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto adalimumab durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto adalimumab.

Kromea può essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Se assume Kromea durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di Kromea durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione (per maggiori informazioni sulle vaccinazioni consulti la sezione sulle vaccinazioni).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kromea può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di Kromea, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

Kromea contiene sodio

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

3. Come usare Kromea

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Kromea va iniettato sotto la pelle (uso sottocutaneo). I pazienti che richiedono una dose inferiore a 40 mg devono usare la presentazione di Kromea in flaconcino da 40 mg.

La dose raccomandata di Kromea in ciascuno degli utilizzi approvato è mostrata nella seguente tabella.

Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Adulti	40 mg a settimane alterne	Nell'artrite reumatoide, il metotressato viene continuato durante il trattamento con Kromea. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, Kromea può essere somministrato da solo. Se è affetto da artrite reumatoide e non riceve metotressato in associazione al trattamento con Kromea, il medico può decidere di prescrivere 40 mg di adalimumab ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non applicabile
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso compreso tra 10 kg e meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non applicabile

Artrite associata ad entesite		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non applicabile
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non applicabile

Psoriasi a placche		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Adulti	Dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da una dose di 40 mg, somministrata a settimane alterne dopo la dose iniziale. Deve continuare il trattamento con Kromea per il tempo indicato dal medico.	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 30 kg	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.	Non applicabile
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	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.	Non applicabile

Malattia di Crohn		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini, adolescenti, e adulti dai 6 anni con peso uguale o superiore ai 40 kg	Dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg dopo	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può

	due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico può prescrivere 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 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg	Dose iniziale di 40 mg seguita da 20 mg dopo due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Colite ulcerosa		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Adulti	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 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane dopo. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Uveite non infettiva		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Adulti	Dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg), seguita da 40 mg somministrati a settimane alterne a partire da una settimana dopo la dose iniziale. Deve continuare a iniettarsi il trattamento con Kromeya per tutto il tempo indicato dal medico.	I corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con Kromeya. Kromeya può essere somministrato in monoterapia.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg somministrati a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale. Si raccomanda l'utilizzo di Kromeya in associazione con metotressato.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale. Si raccomanda l'utilizzo di Kromeya in associazione con metotressato.

Modo e via di somministrazione

Kromeya è somministrato per iniezione sotto la cute (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Kromeya sono fornite nella sezione 7 "Istruzioni per l'uso".

Se usa più Kromeya di quanto deve

Se accidentalmente inietta Kromeya più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandolo di aver assunto più farmaco di quanto richiesto. Conservi sempre la scatola del farmaco, anche se vuota.

Se dimentica di usare Kromeya

Se dimentica di fare un'iniezione, deve iniettarsi la dose successiva di Kromeya non appena se ne ricorda. Dopodiché riprenda la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito se non avesse dimenticato una dose.

Se interrompe il trattamento con Kromeya

La decisione di interrompere l'uso di Kromea deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione del trattamento.

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 trattamento. Effetti indesiderati possono manifestarsi fino a 4 mesi dall'ultima iniezione di Kromea.

Consulti urgentemente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi di reazione allergica o di insufficienza cardiaca quali :

- eruzione cutanea grave, orticaria;
- gonfiore del viso, delle mani, dei piedi;
- difficoltà a respirare, difficoltà a deglutire;
- respiro corto sotto sforzo o in posizione sdraiata o piedi gonfi.

Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:

- segni e sintomi di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare, stanchezza, debolezza o tosse;
- sintomi di problemi ai nervi come formicolio, sdoppiamento della vista; debolezza delle braccia o delle gambe;
- segni di tumore alla pelle come gonfiore o piaghe che non guariscono;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, emorragie, pallore.

I seguenti effetti indesiderati che sono stati osservati con adalimumab.

Molto comuni possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, edema, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, rinorrea, sinusite e polmonite);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore ai muscoli.

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 alla bocca (tra cui infezioni dei denti ed herpes simplex);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezioni delle vie urinarie;
- infezioni da miceti;
- infezioni a carico delle articolazioni;
- tumori benigni;
- tumore della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- cambiamenti d'umore (tra cui depressione);

- ansia;
- disturbi del sonno;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- sintomi di compressione di radici nervose (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe);
- disturbi visivi;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di stanza che gira);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- vampate;
- ematoma (un rigonfiamento solido con sangue coagulato);
- tosse;
- asma;
- fiato corto;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome secca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- contusione;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita delle mani e dei piedi;
- aumento della sudorazione;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nelle urine;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema (un accumulo di liquore nel corpo che causa il rigonfiamento del tessuto interessato);
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di emorragia o di contusioni;
- difficoltà di cicatrizzazione.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- infezioni insolite (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si verificano quando si riducono le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- tumori inclusi i tumori che colpiscono il sistema linfatico (linfoma) e il melanoma (un tipo di tumore della pelle);
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, cute e linfonodi (più comunemente una condizione chiamata sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia (danno ai nervi)
- ictus;
- visione doppia;
- perdita dell'udito, ronzio;

- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni;
- problemi al cuore che possono causare fiato corto o gonfiore a livello delle caviglie;
- infarto acuto del miocardio;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattia polmonare che provoca fiato corto (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria polmonare);
- versamento pleurico (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà nella deglutizione;
- edema facciale (gonfiore);
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea;
- fegato grasso (accumulo di grasso nelle cellule del fegato);
- sudorazione notturna;
- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (una malattia immunitaria tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi)
- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazioni.

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1000)

- leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- disturbi neurologici (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré, una condizione 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 (buco 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 pericolosa per la vita con sintomi simil-influenzali e eruzioni con vescicole);
- edema facciale (gonfiore) associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (rash cutaneo infiammatorio);
- sindrome simile al lupus;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoidale (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 tumore del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare).

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)

- bassa conta dei globuli bianchi;
- bassa conta dei globuli rossi;
- aumento dei lipidi nel sangue;
- aumento degli enzimi epatici.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi;
- riduzione della conta delle piastrine;
- aumento dell'acido urico nel sangue;
- alterazione del sodio nel sangue;
- riduzione del calcio nel sangue;
- riduzione del fosforo nel sangue;
- aumento dello zucchero nel sangue;
- aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue;
- presenza di autoanticorpi nel sangue;
- riduzione del potassio nel sangue.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- livelli elevati di bilirubina nel sangue (esame epatico del sangue).

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)

- bassa conta dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kromea

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/scatola dopo la scritta Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Condizioni di conservazione alternative:

Quando necessario (per esempio quando viaggia) una singola penna pre-riempita di Kromea può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 14 giorni – assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimosso dal frigorifero per essere conservato a temperatura ambiente, la penna pre-riempita **deve essere usata entro 14 giorni o buttata via**, anche se viene posta di nuovo nel frigorifero.

Deve registrare la data in cui la penna viene tolta dal frigorifero la prima volta e la data dopo la quale la penna deve essere buttata via.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al medico o al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kromea

- Il principio attivo è adalimumab. Ogni penna pre-riempita contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione.

Gli altri componenti sono sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, mannitolo, sodio cloruro, acido citrico monoidrato, sodio citrato, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Kromea e contenuto della confezione

Kromea 40 mg soluzione iniettabile (iniezione) in penna pre-riempita è fornito come 0,8 ml di soluzione sterile chiara, incolore di 40 mg di adalimumab.

La penna pre-riempita di Kromea contiene una siringa con Kromea. Ogni confezione contiene 2 o 6 penne pre-riempite e 2 o 6 tamponi imbevuti di alcool.

Kromea è disponibile in flaconcino, siringa pre-riempita, e penna pre-riempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

Produttore

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il (mm/aaaa)

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

Si assicuri di leggere, capire e seguire queste istruzioni per l'uso prima di iniettare Kromea. Il suo medico dovrebbe mostrarle come preparare e iniettare Kromea correttamente usando la penna pre-riempita prima di usarla per la prima volta. Si rivolga al medico se ha domande.

7. Istruzioni per l'uso

Kromeya[®]

Penna pre-riempita monouso
(adalimumab) per iniezione
sottocutanea
40mg



Nota : immagini a solo scopo illustrativo

Legga attentamente tutte le istruzioni prima di usare Kromeya in penna pre-riempita.

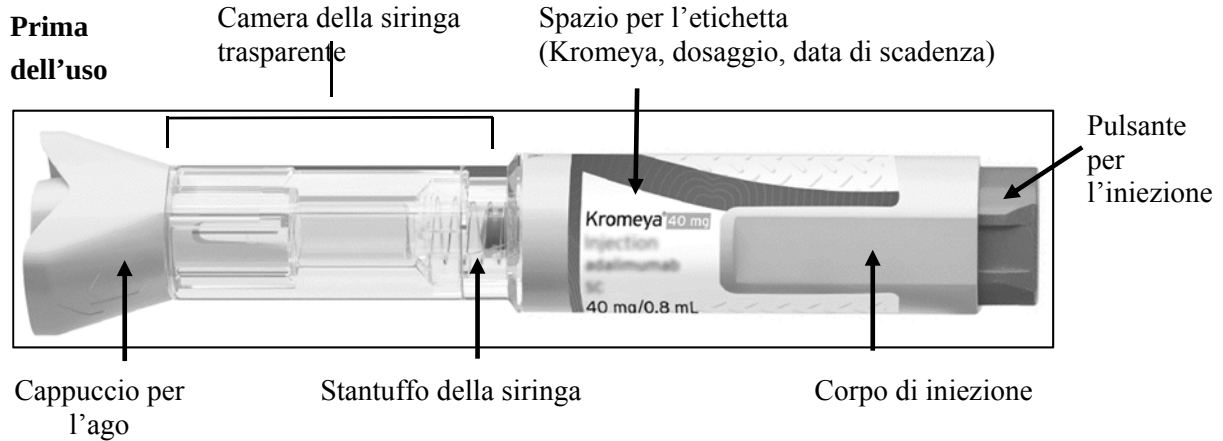
Informazioni importanti

- Utilizzi Kromeya penna pre-riempita solamente se l'operatore sanitario l'ha istruita su come usarla correttamente.
- La penna pre-riempita di Kromeya viene fornita come una penna pre-riempita monouso per somministrare una dose completa di adalimumab.
- Faccia l'iniezione sempre usando la tecnica che l'operatore sanitario le ha insegnato.
- I bambini di età inferiore ai 12 anni non sono autorizzati a farsi l'iniezione da soli e l'iniezione deve essere fatta da un adulto addestrato.
- Tenga Kromeya penna pre-riempita fuori dalla portata dei bambini.
- **Non** inserisca le dita nell'apertura della protezione.
- **Non** usi una penna pre-riempita che è stata congelata o lasciata alla luce diretta.
- Parli con l'operatore sanitario se ha domande o dubbi.

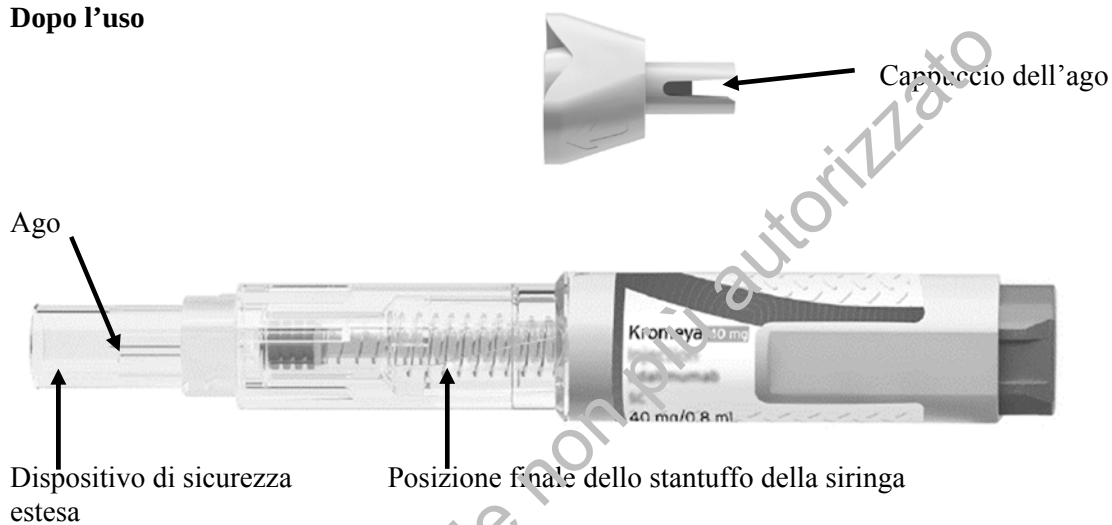
Informazioni sulla conservazione

- Conservi la penna pre-riempita nel suo imballaggio originale per proteggerla dalla luce.
- Conservi la penna pre-riempita in un frigorifero tra i 2°C e gli 8°C.
- Se necessario, ad esempio quando è in viaggio, una singola penna pre-riempita può essere conservata a temperatura ambiente fino a 14 giorni.

Prenda confidenza con Kromea penna pre-riempita



Dopo l'uso



Step 1

S' preparare per l'iniezione

Ogni confezione di Kromea penna pre-riempita contiene due o sei penne preriempite.

1.1 Prepari una superficie pulita, come un tavolo o una superficie piana, in una zona ben illuminata.

1.2 Avrà inoltre bisogno di (Figure A):

- un tampone imbevuto di alcool (incluso nella confezione)
- un batuffolo di cotone o garza, e
- un contenitore per rifiuti speciali.



Figura A

1.3 Rimuova la confezione dal frigorifero (Figura B).

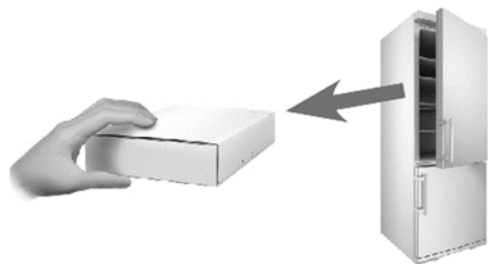


Figura B

1.4 Controlli la data di scadenza sul lato della confezione (Figura C).



Figura C

Avvertenza: Non la usi oltre la data di scadenza.

1.5 Tolga una penna pre-riempita dalla confezione originale:

- metta due dita sulla zona dell'etichetta
- tiri la penna pre-riempita verso l'alto e fuori dalla confezione (Figura D).

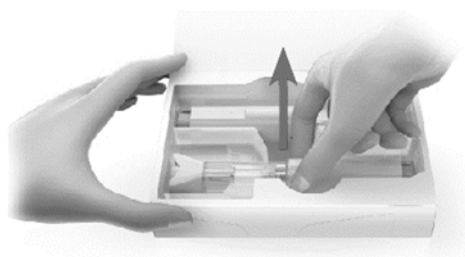


Figura D

La metta su una superficie pulita.

1.6 Metta la(e) penna(e) pre-riempita(e) rimasta(e) nel suo imballaggio originale nel frigorifero (Figura E).

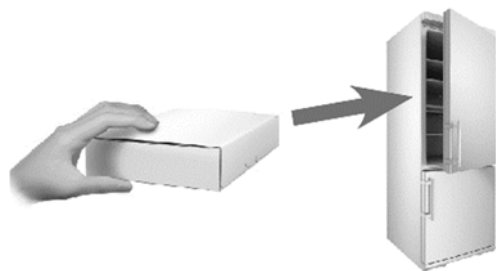


Figura E

Faccia riferimento alle informazioni sulla conservazione per come conservare la(e) penna(e) pre-riempita(e) non utilizzata(e).

1.7 Lasci la penna pre-riempita a temperatura ambiente per almeno 30 minuti per permettere al medicinale di riscaldarsi (Figura F).



Figura F

Iniettare il medicinale freddo può essere doloroso.

Avvertenza: **Non** riscaldi la penna pre-riempita in un altro modo, come nel microonde, nell'acqua calda, o al sole diretto.

Avvertenza: **Non** rimuova il cappuccio dell'ago finchè non è pronto per l'iniezione.

Step 2

Si lavi le mani

2.1 Lavi bene le mani con sapone e acqua (Figura G) e le asciughi.

Avvertenza: I guanti non sostituiscono la necessità di lavare le mani.

Figura G

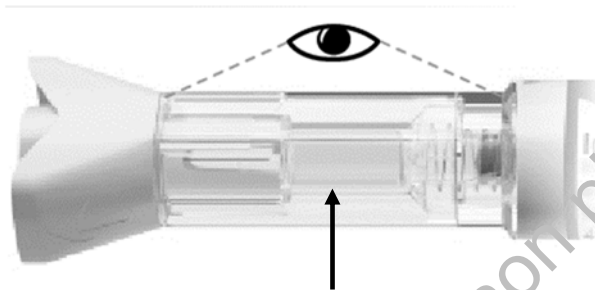


Step 3

Controlli la penna pre-riempita

3.1 Controlli l'alloggiamento trasparente della siringa per assicurarsi che:

- la soluzione sia trasparente, incolore, e priva di particelle (Figura H).
- La siringa di vetro non sia crepata o rotta (Figura H).



Camera della siringa trasparente

Figura H

Avvertenza: Non usi la penna pre-riempita se la soluzione contiene particelle, o è torbida o se è colorata o ha flocculi o mostra qualche segno di danneggiamento.

Se così fosse, la butti via in un contenitore per rifiuti speciali e contatti l'operatore sanitario o il farmacista.

3.2 Controlli l'etichetta per assicurarsi che:

- la denominazione sulla penna pre-riempita sia Kromea (Figura I).
- la data di scadenza sulla penna pre-riempita non sia passata (Figura I).

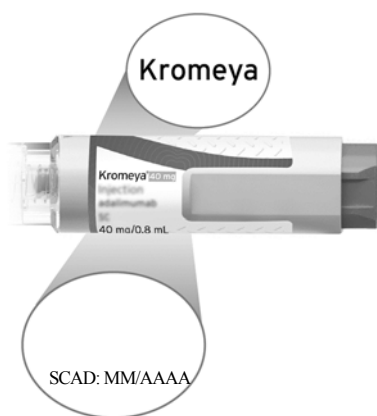


Figura I

Avvertenza: Non usi la penna pre-riempita se la denominazione sull'etichetta non è Kromea e/o la data di scadenza è superata.

Se così fosse, butti via la penna pre-riempita in un contenitore per rifiuti speciali e contatti l'operatore sanitario o il farmacista.

Step 4

Scelga il sito di iniezione

4.1 Scelga un sito di iniezione (Figura J):

- Sulla parte superiore delle cosce.
- Sull'addome (inietti almeno 5 centimetri lontano dall'ombelico).

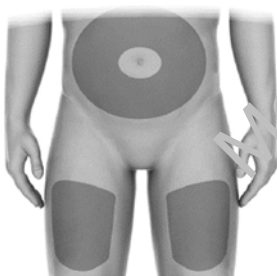


Figura J

4.2 Scelga un sito diverso (almeno 2,5 centimetri lontano dal precedente sito di iniezione) ogni volta per ridurre la probabilità di arrossamento, irritazione o altri problemi cutanei.

Avvertenza: Non inietti in un'area dolente, contusa, arrossata, indurita, con cicatrici o dove ha smagliature.

Avvertenza: Se ha la psoriasi, non inietti su lesioni desquamate, macchie rosse, spesse, rilevate.

Step 5

Pulisca il sito di iniezione

5.1 Strofini la pelle del sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool per pulirla. (Figura K).

Avvertenza: Non soffi o tocchi il sito di iniezione dopo averlo pulito.



Figura K

Step 6

Faccia l'iniezione

6.1 Rimuova il tappo dell'ago

- Tenga la penna pre-riempita verso l'alto e tiri il cappuccio dell'ago diritto. (Figure L).



Figura L

Potrebbe vedere delle gocce di liquido sulla punta dell'ago.

- Butti via il tappo dell'ago.

Avvertenza: Non torcere il cappuccio.

Avvertenza: Non rimettere il cappuccio alla penna pre-riempita.

6.2 Posizioni la penna pre-riempita

- Tenga la penna pre-riempita in modo da poter vedere la camera trasparente della siringa.

- Metta il pollice sopra il pulsante giallo di iniezione (senza toccarlo) (Figura M).



Figura M

- Posizioni la penna pre-riempita sulla pelle con un angolo di 90° (Figura N).

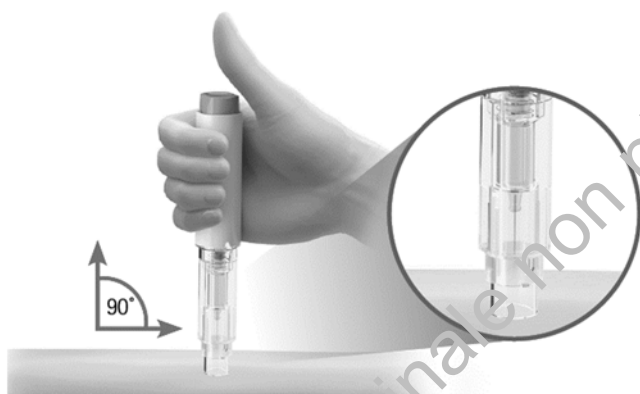
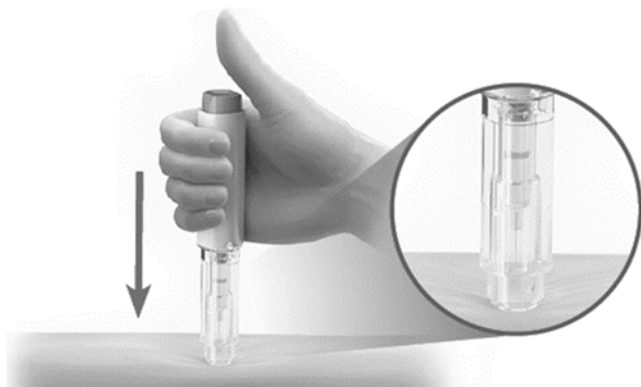


Figura N

Prima dell'iniezione

- Tenga ferma e prema saldamente sulla pelle la penna pre-riempita finché la protezione di sicurezza non sarà completamente abbassata. Questo sbloccherà il pulsante di iniezione (Figura O).



6.3 Somministri l'iniezione

- Prema il pulsante di iniezione (Figura P).
Sentirà un forte cloc, che significa che l'iniezione è iniziata.
- Continui a TENERE la penna pre-riempita saldamente.
- GUARDI lo stantuffo della siringa per assicurarsi che si muova e arrivi fino in fondo. (Figura P).

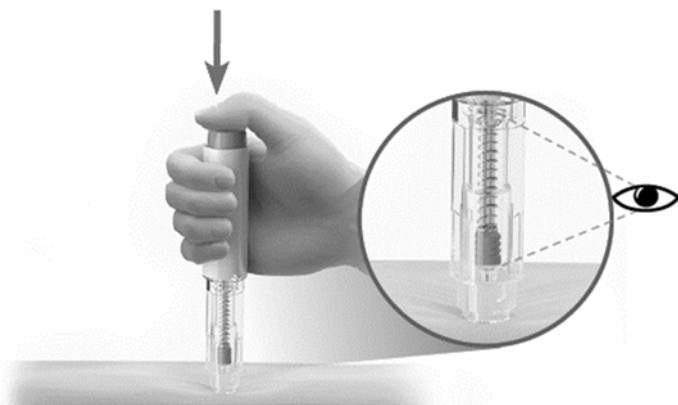


Figura P

Dopo l'iniezione

Avvertenza: Non sollevare la siringa pre-riempita dalla pelle fino a quando lo stantuffo non si è spostato completamente verso il basso e tutto il liquido è stato iniettato.

- Quando lo stantuffo della siringa si è spostato verso il basso e ha smesso di muoversi, continui a tenerlo premuto per 5 secondi.
- Sollevi la penna pre-riempita dalla pelle. (Figura Q).

La protezione di sicurezza scivolerà verso il basso e si bloccherà in posizione per proteggerla dall'ago. (Figura Q).

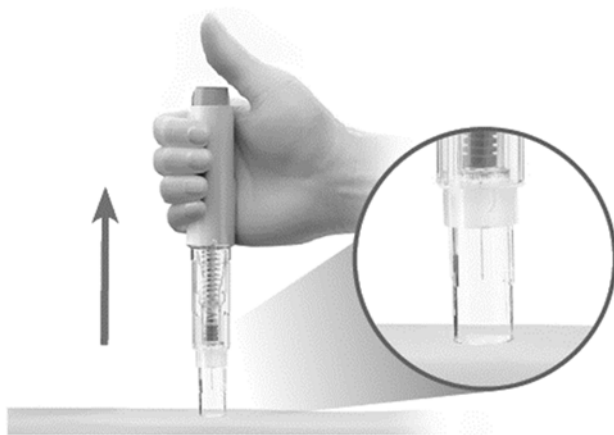


Figura Q

Avvertenza: Contatti l'operatore sanitario o il farmacista se ha dei problemi.

6.4 Se c'è sangue o liquido sulla pelle, tratti il sito di iniezione premendo delicatamente un batuffolo di cotone o garza (Figura R).



Figura R

Step 7

Getti via la penna pre-riempita

7.1 Getti via la penna pre-riempita usata in un contenitore per rifiuti speciali subito dopo l'uso (Figura S).



Figura S

Avvertenza: Tenga il contenitore per rifiuti speciali fuori dalla portata dei bambini.

Avvertenza: Non getti via la penna pre-riempita nella spazzatura domestica.

Se non ha un contenitore per i rifiuti speciali, può usare un contenitore per i rifiuti domestici che:

- sia fatto di plastica resistente;

- possa essere chiuso con un coperchio aderente resistente alla foratura; questo eviterà che escano gli aghi;
- sia diritto e stabile durante l'uso;
- sia resistente alle perdite e
- sia etichettato in modo appropriato ovvero che avvisi della presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.

7.2 Quando il contenitore per rifiuti speciali è quasi pieno dovrà seguire le linee guida locali per il corretto smaltimento dei contenitori per rifiuti speciali.

Non ricicli il contenitore per rifiuti speciali.

Step 8

Registri l'iniezione

8.1 Per ricordarsi quando e dove deve fare l'iniezione successiva dovrebbe tenere un diario con le date di iniezione e il sito utilizzato per l'iniezione (Figura T).



Figura T

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Kromea 40 mg/0,8 mL soluzione iniettabile per uso pediatrico adalimumab

Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino inizi ad usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver 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 che al bambino sia somministrato Kromea e durante il trattamento con Kromea. Lei o il bambino conservi questa scheda promemoria per il paziente durante il trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima iniezione di Kromea (sua o del suo bambino).
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kromea e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino usi Kromea
3. Come usare Kromea
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kromea
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kromea e a che cosa serve

Kromea contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul suo sistema immunitario (di difesa).

Kromea è indicato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:

- artrite idiopatica giovanile poliarticolare,
- artrite associata ad entesite,
- psoriasi a placche pediatrica,
- malattia di Crohn pediatrica,
- uveite pediatrica

Il principio attivo contenuto in Kromea, adalimumab, è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano ad un bersaglio specifico nel corpo.

Il bersaglio di adalimumab è un'altra proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNF α), che è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNF α , Kromea blocca la sua azione e diminuisce l'infiammazione in queste malattie.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare e artrite associata ad entesite

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l'artrite associata ad entesite sono malattie infiammatorie che generalmente si manifestano durante l'infanzia.

Kromea è usato per trattare l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare e l'artrite associata ad entesite. Al suo bambino possono essere somministrati prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se questi farmaci non agiscono in modo sufficientemente soddisfacente, al bambino sarà somministrato Kromea per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare o dell'artrite associata ad entesite.

Psoriasi a placche pediatrica

La psoriasi a placche è una condizione infiammatoria che causa chiazze sulla pelle rossastre, desquamate e indurite. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal loro letto, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia causata da un problema del sistema immunitario del corpo che conduce a un aumento della produzione di cellule cutanee.

Kromea è usato per trattare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo in bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni nei quali i medicinali applicati sulla pelle e il trattamento con i raggi UV non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicati.

Malattia di Crohn pediatrica

La malattia di Crohn è un'inflammatione dell'intestino.

Kromea è usato per trattare la malattia di Crohn nei bambini di età dai 6 ai 17 anni. Al bambino possono essere somministrati inizialmente altri medicinali. Nel caso in cui lei non risponda in maniera sufficientemente adeguata a questi farmaci, al bambino sarà somministrato Kromea per ridurre i segni ed i sintomi tipici della malattia di Crohn.

Uveite pediatrica

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio.

L'inflammatione 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). Kromea agisce riducendo questa inflammatione.

Kromea è impiegato per il trattamento di bambini dai 2 anni di età con uveite cronica non infettiva con inflammatione che interessa la parte anteriore dell'occhio

2. Cosa deve sapere prima di usare Kromea

Non usi Kromea

- se il bambino è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se il bambino ha un'infezione grave, compresa la tubercolosi, sepsi (infezione del sangue) o altre infezioni opportunistiche (infezioni insolite associate al sistema immunitario compromesso). È importante comunicare al medico se il bambino ha segni o sintomi di infezione, come per es. febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali (vedere "Avvertenze e precauzioni").

- Se il bambino soffre di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se il bambino ha avuto o ha una condizione cardiaca grave (vedere “Avvertenze e precauzioni”).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al pediatra o al farmacista prima di usare Kromea.

Reazioni allergiche

- Se il bambino presenta reazioni allergiche con sintomi quali senso d’oppressione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non si somministri più Kromea e contatti il medico immediatamente considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

Infezioni

- Se il bambino ha un’ infezione, comprese infezioni croniche o localizzate (per esempio, ulcere agli arti inferiori) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Kromea. Se ha dubbi, contatti il medico.
- Il bambino potrebbe contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con Kromea. Questo rischio può aumentare se la sua funzione polmonare è ridotta. Queste infezioni possono essere più gravi ed includere tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri, o altre infezioni dell’organismo insolite e sepsi (infezione del sangue). In rari casi queste infezioni possono essere rischiose per la vita del paziente. È importante comunicare al medico se il bambino presenta sintomi quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di Kromea.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con adalimumab, il medico dovrà controllare se il bambino presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Kromea. Questo comporterà la raccolta di una valutazione medica dettagliata che includa la sua anamnesi 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 del suo bambino. È molto importante comunicare al medico se il bambino ha mai avuto la tubercolosi, o se ha avuto contatti ravvicinati con malati di tubercolosi. La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante il suo bambino 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.

Viaggi/infezioni endemiche

- Si rivolga al medico se il suo bambino è vissuto o ha viaggiato in regioni dove le infezioni fungine, come l’istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono comuni.
- Si rivolga al medico se il suo bambino ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

Virus epatite B

- Comunichi al medico se il suo bambino è portatore del virus dell’epatite B (HBV), se ha un’infezione in fase attiva da virus dell’epatite B o se pensa che potrebbe essere a rischio di contrarre il virus dell’epatite B. Il pediatra deve testare il bambino per l’infezione da virus dell’epatite B. L’assunzione di adalimumab può causare la riattivazione del virus dell’epatite B nei soggetti che risultano portatori di questo virus. In alcuni rari casi, soprattutto se il bambino è

sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione dell'infezione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita.

Sintomi di infezioni

- È importante informare il pediatra se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ulcere, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Intervento chirurgico o procedure dentistiche

- Se il bambino sta per avere un intervento chirurgico o procedure dentistiche, comunichi al medico che sta prendendo Kromea. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea.

Malattie demielinizzanti

- Se il bambino è affetto da o sviluppa malattie demielinizzanti (una malattia che colpisce lo strato isolante attorno ai nervi come la sclerosi multipla), il medico deciderà se è il caso di iniziare o continuare a ricevere il trattamento con Kromea. Informi il medico immediatamente nel caso in cui il bambino manifesti sintomi alterazioni della vista, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccini

- Certi vaccini contengono virus o forme vive ma attenuate di batteri che causano la malattia e non devono essere somministrati durante il trattamento con Kromea. Consulti il medico prima che il bambino si sottoponga a vaccinazioni. Nei bambini, prima di iniziare la terapia a base di Kromea, si consiglia, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto in base all'età. Se ha assunto Kromea durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre infezioni 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 Kromea durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- È importante informare il medico se il bambino ha eventuali problemi al cuore, sia passati che presenti. In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con Kromea, il medico dovrà attentamente valutare e monitorare la sua insufficienza cardiaca. Se appaiono nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (per esempio, respiro corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico. Il medico deciderà se il suo bambino può ricevere Kromea.

Febbre, lividi, sanguinamento o aspetto pallido

- In alcuni pazienti l'organismo può non essere in grado di produrre un quantitativo di cellule ematiche sufficiente e tale da aiutarlo a combattere le infezioni o ad arrestare un'emorragia. Nel caso in cui il bambino presentasse febbre persistente, lividi o facilità di emorragie o pallore, si rivolga immediatamente al medico. Quest'ultimo potrebbe decidere di interrompere la terapia.

Tumori

- Nei bambini e adulti, sottoposti a trattamento con adalimumab o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumore. I pazienti con artrite reumatoide severa e di lunga durata possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma o una leucemia (un tumore che colpisce le cellule del sangue e il midollo osseo). Se il bambino assume Kromea, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori 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 i farmaci azatioprina o mercaptopurina. Avvisi il medico se il bambino sta assumendo azatioprina o mercaptopurina con Kromea.

- Inoltre, nei pazienti che assumono adalimumab, sono stati osservati casi di tumore della pelle diverso dal melanoma. Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso del trattamento o successivamente ad esso o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.
- Ci sono stati casi di tumori, oltre al linfoma, in pazienti con uno specifico tipo di malattia del polmone chiamata malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) trattati con un altro anti-TNF. Se il bambino soffre di COPD, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.
- Raramente, il trattamento con Kromea può portare alla comparsa di una malattia come il lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o affaticamento.

Altri medicinali e Kromea

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Kromea 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).

Il bambino non deve assumere Kromea in concomitanza con medicinali contenenti i principi attivi anakinra o abatacept a causa del rischio aumentato di contrarre infezioni gravi. L'associazione di adalimumab così come di altri antagonisti TNF e anakinra o abatacept non è raccomandata sulla base del rischio aumentato di infezioni, comprese infezioni gravi e altre potenziali interazioni farmacologiche.

Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

Se sospetta che la bambina sia in gravidanza o stia pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Si consiglia alla bambina di evitare una gravidanza e di usare un'adeguata misura contraccettiva durante l'utilizzo di Kromea e per almeno 5 mesi dopo l'ultima iniezione di Kromea. Se la bambina inizia una gravidanza deve contattare il medico.

Kromea deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.

Secondo uno studio effettuato su donne in gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto adalimumab durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto adalimumab.

Kromea può essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Se la bambina assume Kromea durante la gravidanza, il suo bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di Kromea durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione (per maggiori informazioni sulle vaccinazioni consulti la sezione sulle vaccinazioni).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kromeya può influenzare, benché solo in maniera modesta, la sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di Kromeya, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti (vertigini).

Kromeya contiene sodio

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

3. Come usare Kromeya

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi o desidera chiarimenti consulti il pediatra o il farmacista. Il medico potrebbe prescrivere un'altra concentrazione di Kromeya se il bambino necessita di una dose differente.

Kromeya va iniettato sotto la pelle (uso sottocutaneo). Sono disponibili anche una siringa pre-riempita da 40 mg e una penna pre-riempita da 40 mg.

La dose raccomandata di Kromeya in ciascuno degli utilizzi approvati è mostrata nella seguente tabella.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non applicabile
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso compreso tra 10 kg e meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non applicabile
Artrite associata ad entesite		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini, adolescenti e adulti a partire da 6 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non applicabile
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non applicabile
Psoriasi a placche		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso uguale o superiore a 30 kg	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	Non applicabile

	alterne.	
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	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.	Non applicabile

Malattia di Crohn pediatrica		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con peso uguale o superiore ai 40 kg	Dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg dopo due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico può prescrivere 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 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg	Dose iniziale di 40 mg seguita da 20 mg dopo due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico può prescrivere una dose iniziale di 80 mg (tramite due iniezioni da 40 mg in un giorno) seguita da 40 mg dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Se questa dose non agisce in modo sufficientemente soddisfacente, il medico può aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Uveite pediatrica		
Età o peso corporeo	Quanto e quanto spesso assumerlo?	Note
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg somministrati a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 40 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale.

		Si raccomanda l'utilizzo di Kromea in associazione con metotressato.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere anche una dose iniziale da 80 mg che può essere somministrata una settimana prima dell'inizio della dose abituale. Si raccomanda l'utilizzo di Kromea in associazione con metotressato.

Modo e via di somministrazione

Kromea è somministrato per iniezione sotto la cute (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come iniettare Kromea sono fornite nella sezione 7 "Istruzioni per l'uso".

Se usa più Kromea di quanto deve

Se accidentalmente inietta Kromea più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il pediatra o il farmacista informandolo che il bambino ha assunto più farmaco di quanto richiesto. Conservi sempre la scatola del farmaco, anche se vuota.

Se usa meno Kromea di quanto deve

Se accidentalmente inietta una quantità inferiore di Kromea, o se lo inietta meno frequentemente di quanto disposto dal pediatra o dal farmacista, contatti il pediatra o il farmacista informandolo che il bambino ha assunto meno farmaco. Conservi sempre la scatola del farmaco o il flaconcino, anche se vuoti.

Se dimentica di usare Kromea

Se dimentica di fare un'iniezione al bambino, deve iniettare la dose successiva di Kromea non appena se ne ricorda. Dopodiché somministri al bambino la dose regolarmente secondo lo schema posologico stabilito se non avesse dimenticato una dose.

Se il bambino interrompe il trattamento con Kromea

La decisione di interrompere l'uso di Kromea deve essere discussa con il pediatra. I sintomi possono ritornare dopo l'interruzione del trattamento.

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 Kromea.

Consulti urgentemente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi di reazione allergica o di insufficienza cardiaca quali :

- eruzione cutanea grave, orticaria;
- gonfiore del viso, delle mani, dei piedi;
- difficoltà a respirare, difficoltà a deglutire;
- respiro corto sotto sforzo o in posizione sdraiata o piedi gonfi.

Informi appena possibile il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni:

- segni e sintomi di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare, stanchezza, debolezza o tosse;
- sintomi di problemi ai nervi come formicolio, sdoppiamento della vista; debolezza delle braccia o gambe;
- segni di tumore alla pelle come gonfiore o piaghe che non guariscono;
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, emorragie, pallore.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con adalimumab:

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, edema, arrossamento o prurito);
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, rinorrea, sinusite e polmonite);
- cefalea;
- dolore addominale;
- nausea e vomito;
- eruzione cutanea;
- dolore ai muscoli.

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 alla bocca (tra cui infezioni dei denti ed herpes simplex);
- infezioni dell'apparato riproduttivo;
- infezioni delle vie urinarie;
- infezioni da miceti;
- infezioni a carico delle articolazioni;
- tumori benigni;
- tumore della pelle;
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale);
- disidratazione;
- cambiamenti d'umore (tra cui depressione);
- ansia;
- disturbi del sonno;
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento;
- emicrania;
- sintomi di compressione di radici nervose (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe);
- disturbi visivi;
- infiammazione degli occhi;
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi;
- vertigini (sensazione di stanza che gira);
- sensazione di battito cardiaco accelerato;
- pressione del sangue elevata;
- vampate;
- ematoma (un rigonfiamento solido con sangue coagulato);
- tosse;

- asma;
- fiato corto;
- sanguinamento gastrointestinale;
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco);
- disturbo da reflusso acido;
- sindrome secca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca);
- prurito;
- eruzione cutanea pruriginosa;
- contusione;
- infiammazione della pelle (come eczema);
- rottura delle unghie delle dita delle mani e dei piedi;
- aumento della sudorazione;
- perdita di capelli;
- insorgenza o peggioramento della psoriasi;
- spasmi muscolari;
- sangue nelle urine;
- problemi renali;
- dolore toracico;
- edema (un accumulo di liquido nel corpo che causa il rigonfiamento del tessuto interessato);
- febbre;
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di emorragia o di contusioni;
- difficoltà di cicatrizzazione.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- infezioni insolite (che includono la tubercolosi ed altre infezioni che si verificano quando si riducono le difese immunitarie);
- infezioni neurologiche (tra cui la meningite virale);
- infezioni degli occhi;
- infezioni batteriche;
- diverticolite (infiammazione e infezione dell'intestino crasso);
- tumori inclusi i tumori che colpiscono il sistema linfatico (linfoma) e il melanoma (un tipo di tumore della pelle);
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, cute e linfonodi (più comunemente una condizione chiamata sarcoidosi);
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni);
- tremore;
- neuropatia (danno ai nervi)
- ictus;
- visione doppia;
- perdita dell'udito, ronzio;
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni;
- problemi al cuore che possono causare fiato corto o gonfiore a livello delle caviglie;
- infarto acuto del miocardio;
- formazione di una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno;
- malattia polmonare che provoca fiato corto (inclusa infiammazione);
- embolia polmonare (occlusione di una arteria polmonare);
- versamento pleurico (anomala raccolta di liquido nello spazio pleurico);
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena;
- difficoltà nella deglutizione;
- edema facciale (gonfiore);
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea;
- fegato grasso (accumulo di grasso nelle cellule del fegato);
- sudorazione notturna;

- cicatrice;
- anormale catabolismo muscolare;
- lupus eritematoso sistemico (una malattia immunitaria che causa infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi)
- sonno interrotto;
- impotenza;
- infiammazioni.

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1000)

- leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo);
- reazione allergica grave con shock;
- sclerosi multipla;
- disturbi neurologici (come infiammazione del nervo ottico e sindrome di Guillain-Barré, una condizione 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 (buco 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 pericolosa per la vita con sintomi simil-influenzali e eruzioni con vescicole);
- edema facciale (gonfiore) associato a reazioni allergiche;
- eritema multiforme (rash cutaneo infiammatorio);
- sindrome simile al lupus;
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle);
- reazione cutanea lichenoidale (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 tumore del sangue che spesso risulta fatale);
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle);
- insufficienza epatica;
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare).

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)

- bassa conta dei globuli bianchi;
- bassa conta dei globuli rossi;
- aumento dei lipidi nel sangue;
- aumento degli enzimi epatici.

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi;
- riduzione della conta delle piastrine;
- aumento dell'acido urico nel sangue;
- alterazione del sodio nel sangue;
- riduzione del calcio nel sangue;
- riduzione del fosforo nel sangue;
- aumento dello zucchero nel sangue;
- aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue;

- presenza di autoanticorpi nel sangue;
- riduzione del potassio nel sangue.

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- livelli elevati di bilirubina nel sangue (esame epatico del sangue).

Rari (possono manifestarsi fino a 1 persona su 1.000)

- bassa conta dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kromea

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/scatola dopo la scritta Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Condizioni di conservazione alternative:

Quando necessario (per esempio quando viaggia) Kromea può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 14 giorni – assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimosso dal frigorifero per essere conservato a temperatura ambiente, il flaconcino **deve essere usato entro 14 giorni o buttato via**, anche se viene posto di nuovo nel frigorifero.

Deve registrare la data in cui il flaconcino viene tolto dal frigorifero la prima volta e la data dopo la quale deve essere buttato via.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al medico o 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 Kromea

- Il principio attivo è dalimumab. Ogni flaconcino contiene 40 mg di adalimumab in 0,8 ml di soluzione.
- Gli altri componenti sono sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, mannitolo, sodio cloruro, acido citrico monoidrato, sodio citrato, polisorbato 80, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Kromea e contenuto della confezione

Kromeya 40 mg soluzione iniettabile (iniezione) per uso pediatrico è fornito come 0,8 ml di soluzione sterile chiara, incolore di 40 mg di adalimumab.

Kromeya 40 mg/0,8 mL soluzione iniettabile per uso pediatrico è fornito in flaconcino di vetro. Ogni confezione contiene 1 flaconcino (0,8 ml di soluzione sterile), 1 siringa per iniezione sterile, 1 ago sterile, 1 adattatore per flaconcino, e 2 tamponi imbevuti di alcool.

Kromeya è disponibile in flaconcino, siringa pre-riempita, e penna pre-riempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Germania

Produttore

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Austria

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italia.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il (mm/aaaa)

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

Si assicuri di leggere, capire e seguire queste istruzioni per l'uso prima di iniettare Kromeya. Il suo medico dovrebbe mostrarle come preparare e iniettare Kromeya correttamente usando il kit con flaconcino prima di usarlo per la prima volta. Si rivolga al medico se ha domande.

7. Istruzioni per l'uso

Kromeya[®] Kit flaoncino

Componenti e flaoncino farmaco monouso
(adalimumab) per iniezione sottocutanea
40 mg/0,8 mL



Nota : immagini a solo scopo illustrativo

Legga attentamente tutte le istruzioni prima di usare Kromeya kit con flaoncino.

Informazioni importanti

- Utilizzi Kromeya Kit con flaoncino solamente se l'operatore sanitario l'ha istruita su come usarlo correttamente.
- Kromeya Kit con flaoncino è monouso.
- I bambini non sono autorizzati a farsi l'iniezione da soli e l'iniezione deve essere fatta da un adulto addestrato.
- Tenga Kromeya Kit con flaoncino e il contenitore per lo smaltimento dei rifiuti speciali fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- **Non** agiti la siringa o il flaoncino.
Lo scuotimento può causare dei danni.
- Contatti l'operatore sanitario o il farmacista se ha qualche domanda o ha bisogno di un supporto.

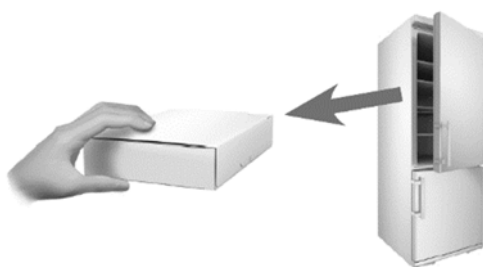
Informazioni sulla conservazione

- Conservi Kromeya Kit con flaoncino nel suo imballaggio originale per proteggerlo dalla luce.
- Conservi Kromeya Kit con flaoncino in frigorifero tra i 2°C e gli 8°C.
- Se necessario, ad esempio quando è in viaggio, Kromeya Kit con flaoncino può essere conservato a temperatura ambiente fino a 14 giorni.

Step 1

Prenda la confezione e controlli se ci sono danneggiamenti

1.1 Rimuova Kromea Kit con flaconcino dal frigorifero.



1.2 Lasci il kit a temperatura ambiente per almeno 30 minuti per permettere al medicinale di riscaldarsi.

L'iniezione di un medicinale freddo può essere dolorosa.



Avvertenza: Non riscaldi il kit in alcun altro modo come nel microonde, nell'acqua calda, o al sole diretto.

1.3 Apri il kit e metta tutti i componenti su una superficie pulita, asciutta e piana.

Controlli i componenti per assicurarsi che la confezione e il contenuto non siano danneggiati.



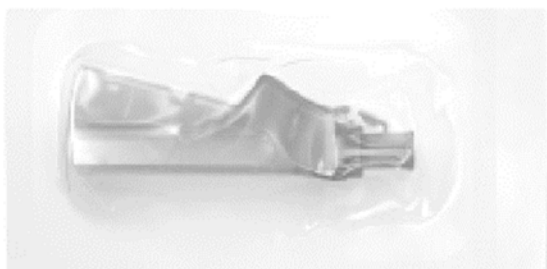
Flaconcino



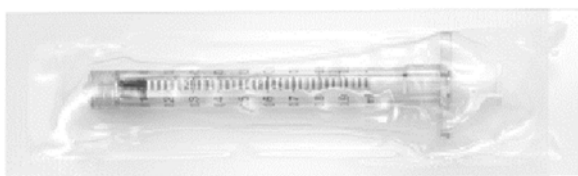
Adattatore del flaconcino



Tamponi imbevuti di alcool



Ago



Siringa

Avvertenza: Non usare se danneggiato.

1.4 Avrà inoltre bisogno dei seguenti componenti che non sono inclusi nel kit:

- un tampone di cotone pulito o una garza, e
- un contenitore per rifiuti speciali (vedere sezione 7.2).

Apra il contenitore per rifiuti speciali così è pronto per l'utilizzo.



1.5 Controlli il diario per le date di iniezione e i siti di iniezione per capire il sito di iniezione relativo a questa somministrazione.



Step 2

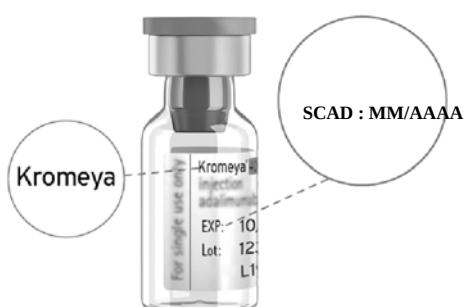
Prepari il flaconcino

2.1 Lavi bene le mani con sapone e acqua e le asciughi.



Avvertenza: i guanti non sostituiscono la necessità di lavare le mani.

2.2 Controlli l'etichetta sul flaconcino per Kromea e la data di scadenza.



Avvertenza: Non usi il flaconcino se:

- la denominazione sul flaconcino non è Kromeja.
- La data di scadenza sul flaconcino è superata.

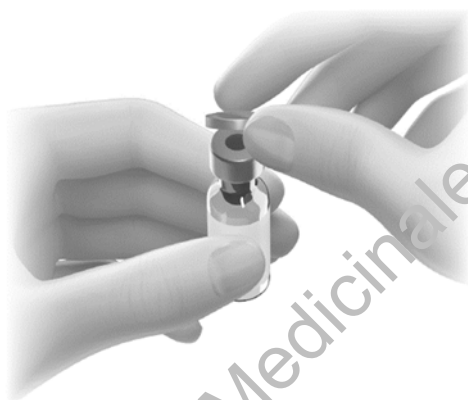
2.3 Controlli il liquido per assicurarsi che :

La soluzione sia limpida, incolore e priva di particelle.

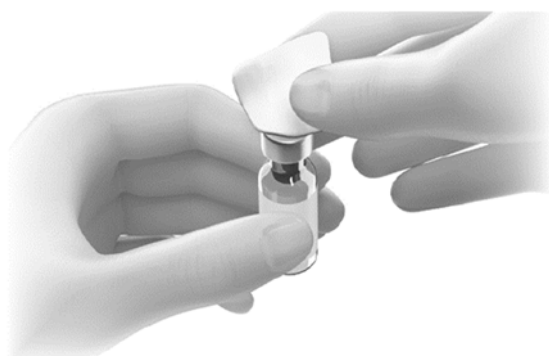


Avvertenza: Non usi il flaconcino se la soluzione è torbida, colorata o presenta particelle o flocculi.

2.4 Rimuova delicatamente il tappo giallo dal flaconcino.

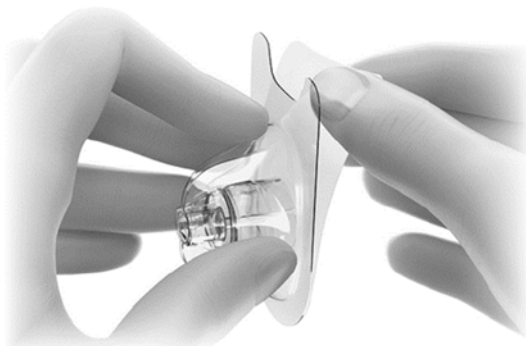


2.5 Pulisca la parte superiore del flaconcino con un tampone imbevuto di alcool e butti via il tampone.



Avvertenza: Non tocchi la parte superiore del flaoncino dopo averlo pulito.

- 2.6 Stacchi la carta dall'imballaggio dell'adattatore del flaoncino senza tirar fuori l'adattatore del flaoncino dalla sua confezione.

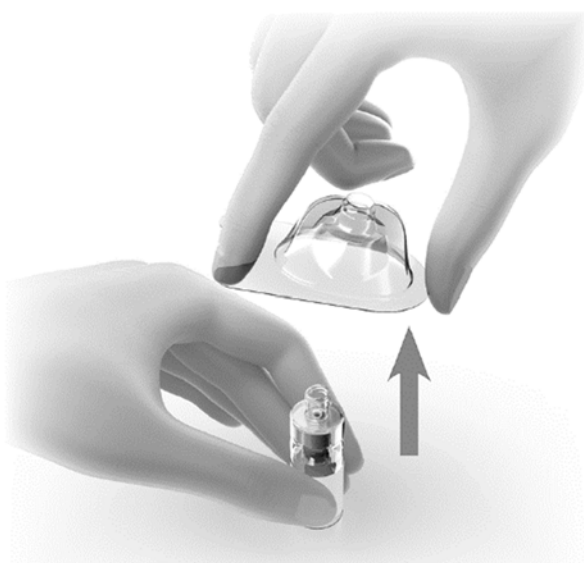


Avvertenza: Non toccare l'adattatore del flaoncino.

- 2.7 Con l'adattatore del flaoncino ancora nella sua confezione, premi l'adattatore del flaoncino sulla parte superiore del flaoncino finchè non scatta in posizione.

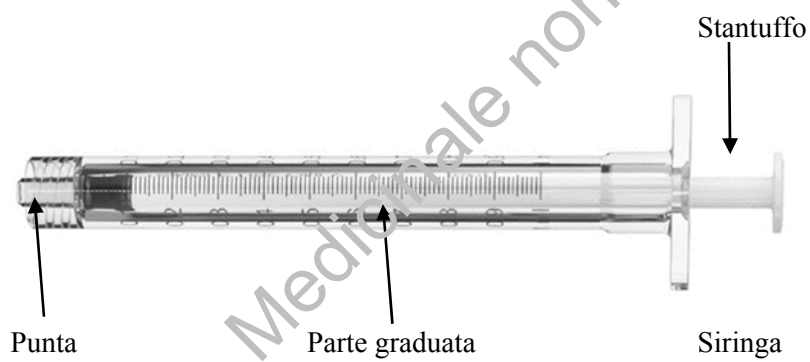


- 2.8 Tenga fermo il flaoncino e sollevi l'imballaggio. Per assicurarsi che l'adattatore rimanga sulla parte superiore del flaoncino, tenga la confezione dal bordo esterno.



Step 3

Prepari la siringa



3.1 Apra la confezione della siringa e afferri la siringa per la parte graduata.



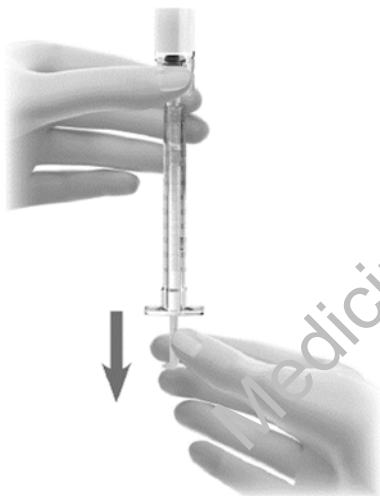
Avvertenza: Non tocchi la punta della siringa.

3.2 Tenga fermo l'adattatore del flaconcino, vi inserisca l'estremità della siringa e lo avviti per connetterlo.



3.3 Capovolga la fiala in modo che sia verticale con la siringa ancora attaccata.

3.4 Tenga fermo il flaconcino e la siringa in posizione verticale e lentamente prelevi la dose prescritta.



Avvertenza: Se lo stantuffo è stato tirato completamente fuori, getti via la siringa.

Non provi a reinserirlo ma utilizzi un nuovo kit.

3.5 Spinga lentamente lo stantuffo fino in fondo per spingere nuovamente il medicinale nella fiala. Questo per eliminare residui di aria o bolle.



Di nuovo spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose prescritta e si fermi.

Se vede ancora spazi vuoti con aria o bolle sull'estremità della siringa, ripeta questo step finchè i residui di aria o le bolle non se ne saranno andati. **Non** agiti la siringa.

Avvertenza: Non usi la siringa se contiene una grande quantità d'aria.

3.6 Capovolga il flaoncino e la siringa, tenga saldamente l'adattatore del flaoncino e sviti la siringa dall'adattatore del flaoncino.



3.7 Metta la siringa su una superficie pulita e piana.

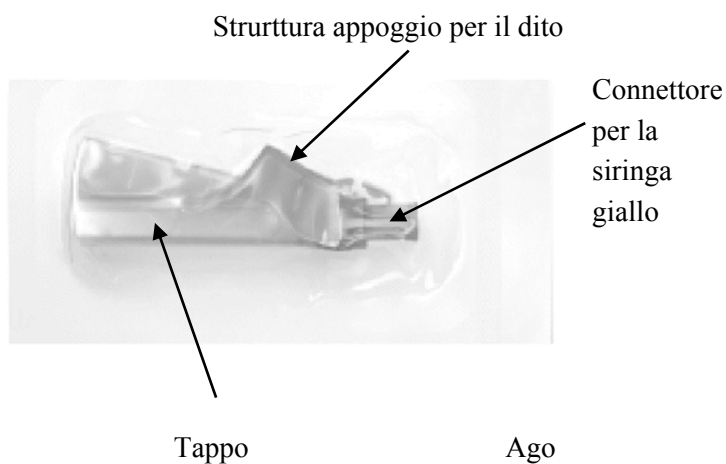
Avvertenza: Non tocchi l'estremità della siringa

Avvertenza: Non getti via il flaoncino.

Step 4

Prepari l'ago

Protezione di sicurezza



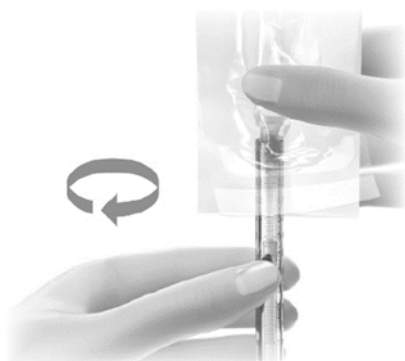
4.1 Apra la confezione dell'ago per scoprire il connettore giallo della siringa.



Avvertenza: Non estraiga l'ago dalla confezione.

Avvertenza: Non tocchi il connettore giallo.

4.2 Inserisca l'estremità della siringa nel connettore giallo per siringa e lo avviti per connetterla.



4.3 Tiri via la confezione dell'ago.

Avvertenza: Non rimuova il tappo trasparente dell'ago.

4.4 Tiri indietro la copertura di sicurezza rosa dell'ago verso la siringa.



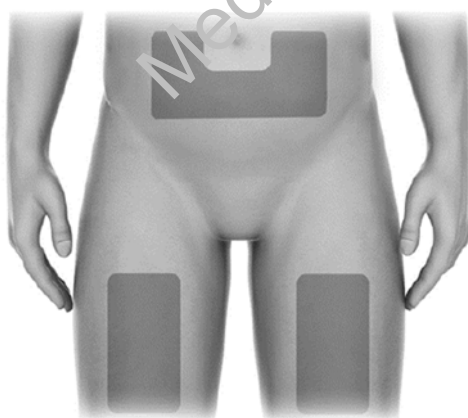
Avvertenza: Non stacchi la copertura di sicurezza rosa dell'ago dal connettore giallo.

4.5 Metta la siringa su una superficie pulita e piana.

Step 5	Prepari l'iniezione
---------------	----------------------------

5.1 Scelga un sito di iniezione:

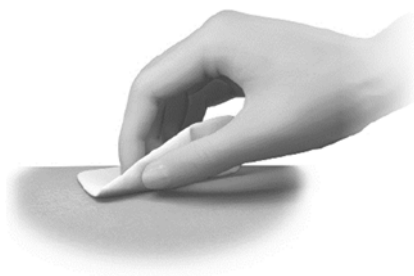
- sulla parte superiore delle cosce o
- sull'area inferiore dell'addome (iniettare ad almeno 5 centimetri dall'ombelico).



Scelga un sito di iniezione diverso ogni volta (almeno 2,5 centimetri lontano dal precedente sito di iniezione) per ridurre l'arrossamento, l'irritazione o altri problemi cutanei.

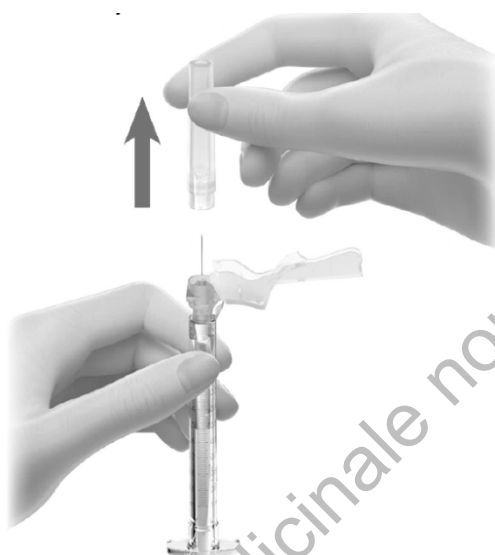
Avvertenza: Non inietti in un'area dolente, contusa, arrossata, indurita, con cicatrici o dove ha smagliature.

5.2 Pulisca il sito di iniezione con un tampone di alcool e getti via il tampone.



Avvertenza: Non soffi o tocchi il sito di iniezione dopo averlo pulito.

5.3 Rimuova il tappo trasparente dell'ago tirandolo su diritto e lo getti.



Avvertenza: Non cerchi di rimettere il tappo sull'ago.

5.4 Tenga la siringa come una penna con la copertura di scurezza rosa dell'ago rivolta verso l'alto.



Step 6

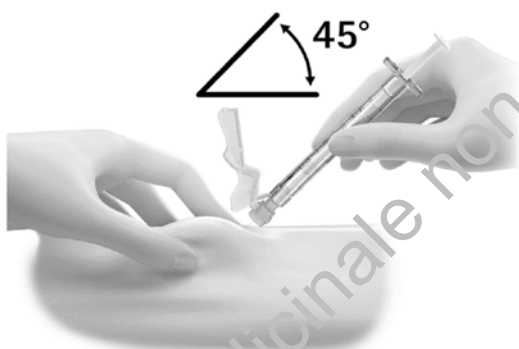
Faccia l'iniezione

6.1 Con l'altra mano pizzichi delicatamente una piega di pelle pulita e la mantenga pizzicata.



Avvertenza: Non tocchi dove intende iniettare.

6.2 Con un movimento veloce e breve preme l'ago nella pelle con un angolo di 45°.



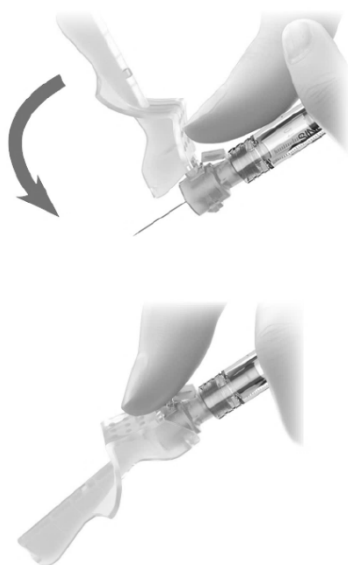
Nota: Con l'esperienza troverà l'angolo (tra 45° e 90°) più adeguato per lei e il bambino.

6.3 Prema delicatamente lo stantuffo fino in fondo finché la siringa non sarà vuota.



6.4 Rimuova l'ago dalla pelle, facendo attenzione a tirarlo fuori con la stessa angolazione con la quale è stato inserito.
Quindi rilasci la pelle pizzicata.

6.5 Centri il pollice o l'indice sulla struttura di appoggio per il dito e spinga in avanti verso l'ago la copertura di sicurezza fino a quando non si sentirà chiudere.



6.6 L'ago ora è coperto ed è sicuro. Può essere gettato via nel contenitore per rifiuti speciali.

Avvertenza: Contatti l'operatore sanitario se non ha iniettato la dose completa.

6.7 Se c'è sangue o liquido nel sito di iniezione, preme delicatamente un batuffolo di cotone pulito o una garza sulla cute per 10 secondi.



Avvertenza: Non strofini il sito di iniezione.

Step 7

**Registri l'iniezione e
smaltisca i componenti**

7.1 Ora che ha completato l'iniezione, aggiorni il diario con :

- il sito di iniezione
- la data
- i problemi riscontrati
- il numero di lotto (sull'etichetta del flaconcino).



7.2 Getti via la siringa usata con l'ago protetto e il flaconcino con attaccato l'adattatore in un contenitore per rifiuti speciali.



Avvertenza: Tenga il contenitore per rifiuti speciali fuori dalla portata dei bambini.

Avvertenza: Non conservi alcun medicinale utilizzato.

Avvertenza: Non getti via la siringa o il flaconcino nella spazzatura domestica.

Se non ha un contenitore per rifiuti speciali, può usare un contenitore per rifiuti domestici che:

- sia fatto di plastica resistente;
- possa essere chiuso con un coperchio aderente e resistente alle forature;
- mantenga all'interno i rifiuti speciali;
- sia diritto e stabile durante l'uso;
- sia resistente alle perdite;
- correttamente etichettato per avvertire della presenza all'interno dei rifiuti speciali.

7.3 Quando il contenitore per rifiuti speciali è quasi pieno, dovrà seguire le linee guida locali per il corretto smaltimento dei contenitori per rifiuti speciali.

Avvertenza: Non ricicli il contenitore per rifiuti speciali.

Medicinale non più autorizzato