ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

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

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Ciascuna penna pre-riempita monodose da 0,4 mL contiene 40 mg di adalimumab.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezione)

Soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al marrone chiaro-giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Yuflyma in associazione con metotressato, è indicato per:

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

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

È stato dimostrato che adalimumab riduce il tasso di progressione del danno articolare, valutato radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica, quando somministrato in associazione con

metotressato.

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Yuflyma in associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti dai 2 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD). Yuflyma 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

Yuflyma 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)

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

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

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

Artrite psoriasica

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

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

Psoriasi

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

Psoriasi a placche pediatrica

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

Idrosadenite Suppurativa (HS)

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

Malattia di Crohn

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Yuflyma 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 immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Colite ulcerosa

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

Colite ulcerosa pediatrica

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

Uveite

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

Uveite pediatrica

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

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

Yuflyma è disponibile in presentazioni da 40 mg o presentazioni da 80 mg. Pertanto non è possibile somministrare Yuflyma ai pazienti che richiedono meno di una dose intera da 40 mg. Se è richiesto un dosaggio alternativo, devono essere usati altri prodotti a base di adalimumab che offrano tale opzione.

Posologia

Artrite reumatoide

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

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidei (FANS) o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con Yuflyma. Per quanto riguarda l'associazione con altri DMARD diversi dal metotressato vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

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

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

Sospensione della dose

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

I dati disponibili 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 Yuflyma 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 iniezione singola per via sottocutanea.

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.

Psoriasi

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

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

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

Idrosadenite suppurativa

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

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

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

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

Malattia di Crohn

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

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

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

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

Alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia entro la settimana 4 potrebbero trarre giovamento dall'istituzione di una terapia di mantenimento continuata fino alla settimana 12. Il proseguimento della terapia deve essere attentamente valutato qualora i pazienti non rispondano in modo soddisfacente entro tale periodo.

Colite ulcerosa

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

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

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

Uveite

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica e/o renale

Adalimumab non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non è possibile effettuare alcuna raccomandazione sulla dose.

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare da 2 anni di età

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

Tabella 1 Dose di Yuflyma 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. Il proseguimento della terapia deve essere attentamente valutato qualora i pazienti non rispondano in modo soddisfacente entro tale periodo.

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

Artrite associata ad entesite

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

Tabella 2 Dose di Yuflyma 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 in pazienti di età inferiore ai 6 anni con artrite associata ad entesite.

Artrite psoriasica e spondiloartrite assiale inclusa la spondilite anchilosante

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

Psoriasi a placche pediatrica

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

Tabella 3. Dose di Yuflyma 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 deve essere attentamente valutato in pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

Laddove sia indicato il ri-trattamento con adalimumab, 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 ai 4 anni per questa indicazione.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

Tabella 4 Dose di adalimumab 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 potrebbe 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 potrebbe aumentare con l'utilizzo della dose di induzione	40 mg a settimane alterne

	più alta, può essere somministrata la seguente dose: • 160 mg alla settimana 0 e 80 mg alla settimana 2	

I 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 ai 6 anni per questa indicazione.

Colite ulcerosa pediatrica

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

Tabella 5. Dose di Yuflyma per Pazienti Pediatrici con Colite Ulcerosa

Peso del paziente	**Dose di Induzione**	**Dose di Mantenimento a partire dalla Settimana 4***
< 40 kg	• 80 mg alla Settimana 0 (somministrati in due iniezioni da 40 mg nello stesso giorno) e • 40 mg alla Settimana 2 (somministrati con una sola iniezione da 40 mg)	• 40 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	• 160 mg alla Settimana 0 (somministrati con quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi) e • 80 mg alla Settimana 2 (somministrati con due iniezioni da 40 mg in un giorno)	• 80 mg a settimane alterne

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

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

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

Uveite pediatrica

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

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

Tabella 6. Dose di Yuflyma 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 Yuflyma, 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 adalimumab nei bambini di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

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

Modo di somministrazione

Yuflyma è somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Istruzioni complete per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Yuflyma è disponibile in altri dosaggi e presentazioni.

4.3 Controindicazioni

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

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

Insufficienza cardiaca da moderata a severa (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 e 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 Yuflyma. Poichè l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

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

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Yuflyma devono essere attentamente seguiti ed essere sottoposti ad una valutazione diagnostica completa. In caso di insorgenza di una nuova infezione grave o di sepsi, la somministrazione di Yuflyma 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 Yuflyma in pazienti con storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

Gravi infezioni

Sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa sepsi, causate da batteri, micobatteri, funghi invasivi, parassiti, virus o altre infezioni opportunistiche, quali listeriosi, legionellosi e pneumocistosi in pazienti trattati con 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 Yuflyma, 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 terapie immunosoppressive precedenti e/o concomitanti. 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 Yuflyma non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

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

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

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti devono 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 (ad es. antigene di superficie positivo) sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con Yuflyma, 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 Yuflyma 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 Yuflyma deve essere interrotta e deve essere istituita un'efficace terapia anti-virale accompagnata da un adeguato trattamento di supporto.

Eventi neurologici

I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barrè. Deve essere usata cautela nell'uso di Yuflyma in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; deve essere presa in considerazione l'interruzione di Yuflyma nel caso in cui si sviluppi una qualsiasi di queste patologie. Sussiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. La valutazione neurologica deve essere effettuata sui pazienti con uveite intermedia non infettiva prima di iniziare la terapia con Yuflyma 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 Yuflyma 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 che ricevevano 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 rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide con malattia infiammatoria, gravemente attiva e di lunga durata, che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere il possibile rischio di sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

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

Nei pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati rari casi postmarketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono manifestati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dall'associazione di azatioprina o 6-mercaptopurina e Yuflyma. Nei pazienti trattati con Yuflyma 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 Yuflyma in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

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

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

In base ai dati attuali non è noto se il trattamento con adalimumab influenzi il rischio di sviluppare displasia o cancro del colon. Tutti i pazienti affetti da colite ulcerosa che sono ad aumentato rischio di displasia o

carcinoma del colon (per esempio, pazienti affetti da colite ulcerosa da lunga data o da colangite sclerosante primaria), o che hanno avuto una precedente anamnesi di displasia o di carcinoma al colon devono essere sottoposti a screening regolari per displasia prima della terapia e durante tutto il corso della malattia. Questa valutazione deve includere colonscopie e biopsie in base alle raccomandazioni locali.

Reazioni a carico del sistema emopoietico

In seguito all'uso di farmaci anti-TNF, sono stati segnalati rari casi di pancitopenia, tra cui la comparsa di anemia aplastica. Nei pazienti sottoposti a trattamento con 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 Yuflyma 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, lividi, sanguinamento, pallore). Nel caso di pazienti che presentino significative alterazioni a carico del sistema emopoietico confermate, si deve prendere in considerazione la necessità di interrompere la terapia a base di Yuflyma.

Vaccinazioni

Sono state osservate risposte anticorpali simili al vaccino standard 23-valente pneumococcico ed al vaccino trivalente per il virus dell'influenza 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 Yuflyma si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.

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

Processi autoimmuni

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

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia di associazione con anakinra ed un altro farmaco anti-TNF, etanercept, sono state osservate infezioni gravi senza alcun beneficio clinico rispetto ad etanercept in monoterapia. Considerata la tipologia degli eventi avversi osservati con l'associazione di anakinra ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito all'associazione di

anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, l'associazione di 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).

Intervento chirurgico

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 Yuflyma, 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. Deve essere prestata particolare attenzione nel trattamento dei pazienti anziani per il rischio di infezione.

Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 0,4 mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

L'associazione di adalimumab e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

L'associazione di adalimumab 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 Yuflyma.

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 basale) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dalle limitazioni metodologiche dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

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

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

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

Yuflyma può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di Yuflyma si possono verificare vertigini e compromissione della vista (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Tabella delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post marketing ed è riportata nella Tabella 7 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. È stata inclusa la frequenza più elevata osservata tra le varie indicazioni. Nella colonna Classificazione per sistemi ed organi compare un asterisco (*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

Tabella 7. Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni*	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie (tra cui infezioni delle vie respiratorie superiori ed inferiori, polmonite, sinusite, faringite, rinofaringite e polmonite da herpes virus)
	Comune	Infezioni sistemiche (incluse sepsi, candidiasi e influenza), infezioni intestinali (compresa 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 labiali, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefrite), infezioni fungine, infezioni articolari
	Non comune	Infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite[1)]
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	Comune	Tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), neoplasia benigna
	Non comune	Linfoma**, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raro	Leucemia[1)]
	Non nota	Linfoma epatosplenico a cellule T[1)], carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle)[1)], sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	Leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	Leucocitosi, trombocitopenia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	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	Lipidi aumentati
	Comune	Ipokaliemia, acido urico aumentato, sodio ematico anormale, 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)], tremore, neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (ad es., neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré)[1)]
Patologie dell'occhio	Comune	Compromissione della visione, congiuntivite, blefarite, tumefazione degli occhi
	Non comune	Diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Sordità, tinnito
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia
	Non comune	Infarto del miocardio[1)],

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, vampate, ematoma
	Non comune	Aneurisma aortico, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare[1)], malattia polmonare interstiziale, 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 sicca
	Non comune	Pancreatite, disfagia, edema della faccia
	Raro	Perforazione intestinale[1)]
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Enzimi epatici elevati
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina
	Raro	Epatite, riattivazione dell'epatite B[1)], epatite autoimmune[1)]
	Non nota	Insufficienza epatica[1)]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea (compresa eruzione esfoliativa)
	Comune	Peggioramento o nuova insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolosa palmoplantare)[1)],

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		orticaria, lividi (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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi, lupus eritematoso sistemico
	Raro	Sindrome simile al lupus[1)]
Patologie renali e urinarie	Comune	Compromissione renale, ematuria
	Non comune	Nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)
	Comune	Dolore toracico, edema, piressia[1)]
	Non comune	Infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi della coagulazione e disturbi emorragici (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi anti-DNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non nota	Aumento di peso[2)]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Compromissione della guarigione delle ferite

* sono presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8
** tra cui studi di estensione in aperto
[1)] tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee
[2)] La variazione ponderale media rispetto al basale per adalimumab era compresa tra 0,3 kg e 1,0 kg per le indicazioni per adulti rispetto a (meno) - 0,4 kg e 0,4 kg per il placebo nell'arco di un periodo di trattamento di 4-6 mesi. È stato osservato anche un aumento di peso di 5-6 kg in studi di estensione a lungo termine con esposizioni medie di circa 1-2 anni in assenza di un gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Crohn e colite ulcerosa. Il meccanismo alla base di questo effetto non è chiaro, ma potrebbe essere associato all'effetto antinfiammatorio di adalimumab.

Idrosadenite suppurativa

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

Uveite

Il profilo di sicurezza di adalimumab utilizzato a settimane alterne nei pazienti con uverite è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di adalimumab.

Descrizione di 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 tumefazione), rispetto al 7,2% dei pazienti trattati con placebo o con controllo attivo. Le reazioni nel sito d'iniezione non hanno richiesto generalmente la sospensione del medicinale.

Infezioni

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

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

Nel corso degli studi controllati e in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e infezioni opportunistiche invasive (per esempio, da istoplasmosi disseminata o extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidiasi, 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. Non sono state osservate neoplasie maligne in 93 pazienti pediatrici con un'esposizione di 65,3 anni-paziente durante uno studio con adalimumab in pazienti pediatrici con colite ulcerosa. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con uveite, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 60 pazienti pediatrici con un'esposizione di 58,4 anni-paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con adalimumab della durata di almeno 12 settimane in pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, sono state osservate neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni-paziente in 5.291 pazienti trattati con adalimumab *rispetto a* un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni-paziente in 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei carcinomi cutanei non melanotici è stato di 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 anni-paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 3,2 (1,3;7,6) per 1.000 anni-paziente nei pazienti controllo. Di questi carcinomi cutanei, i 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 combinate parti controllate di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con una durata mediana di circa 3,3 anni includendo 6.427 pazienti e più di 26.439 anni-paziente di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è di circa 8,5 per 1.000 anni-paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è di circa 9,6 per 1.000 anni-paziente e il tasso osservato di linfomi è di circa 1,3 per 1.000 anni-paziente.

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

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

Autoanticorpi

Nel corso degli studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, a vari intervalli temporali, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con adalimumab e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo al basale, ha presentato valori positivi alla 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'insorgenza di una sindrome simile al lupus. I

pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite da lupus o sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Eventi epato-biliari

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

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

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

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

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di 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 l'ULN.

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 l'ULN si sono verificati nello 0,3% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla 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 l'ULN si sono verificati nel 2,4% dei pazienti trattati con adalimumab e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio controllato di fase 3 di adalimumab in pazienti con colite ulcerosa pediatrica (N=93) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni due settimane (N=31) e di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana (N=32), a

seguito di una dose di induzione aggiustata per il peso corporeo di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1, e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=63), o di una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1, e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=30), sono stati riscontrati aumenti delle ALT ≥ 3 X ULN nell'1,1% (1/93) dei pazienti.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi ALT erano asintomatici e nella maggior parte dei casi gli innalzamenti erano transitori e si sono risolti nel corso del trattamento. Tuttavia, in pazienti trattati con adalimumab, sono stati riportati anche casi post-marketing di insufficienza epatica come pure di disordini epatici meno 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 l'associazione di adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto ad adalimumab da solo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con adalimumab, si è osservata una rapida diminuzione delle proteine di fase acuta, indici di infiammazione (proteina C reattiva -PCR e 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 ematologici dell'infiammazione cronica.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

Adalimumab è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di adalimumab sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco e ben controllati. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamento per un periodo fino a 120 mesi. Il dolore nel sito di iniezione di adalimumab 40 mg/0,4 mL è stato valutato in due studi randomizzati, con controllo attivo, in singolo cieco, con due periodi di crossover.

Lo studio AR I è stato condotto su 271 pazienti di età ≥ 18 anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD e con risposta inadeguata al metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg (10 mg se intolleranti al metotressato) a settimana e la cui dose di metotressato è rimasta costante a 10-25 mg a settimana. 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 affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, di età ≥ 18 anni, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di adalimumab tramite 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 con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, di età ≥ 18 anni di età, con inadeguata risposta alla terapia con metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg, o intolleranti a 10 mg di metotressato ogni settimana. In questo studio sono stati costituiti 3 gruppi. Il primo ha ricevuto iniezioni di placebo ogni settimana per 52 settimane. Il secondo ha ricevuto 20 mg di adalimumab a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di adalimumab ogni due settimane e iniezioni di placebo a settimane alterne. Al completamento delle prime 52 settimane, 457 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab/MTX è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

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

Lo studio AR V ha valutato 799 pazienti adulti mai trattati in precedenza con metotressato ed affetti da artrite reumatoide precoce attiva di grado da moderato a severo (durata media della malattia inferiore a 9 mesi). Questo studio ha valutato l'efficacia di 40 mg di adalimumab somministrato a settimane alterne in

terapia associata con il metotressato, di 40 mg di adalimumab somministrato in monoterapia a settimane alterne e di metotressato in monoterapia nella riduzione dei segni e sintomi di malattia e dell'indice di progressione del danno articolare causato dall'artrite reumatoide per 104 settimane. Al completamento delle prime 104 settimane, 497 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

Gli studi AR VI e VII hanno valutato ciascuno 60 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo con età ≥ 18 anni. I pazienti arruolati utilizzavano sia adalimumab 40 mg/0,8 mL e valutarono il dolore medio al sito di iniezione come una superficie di almeno 3 cm (su una scala VAS da 0-10 cm) oppure erano soggetti naive al trattamento con farmaco biologico che stavano iniziando il trattamento con adalimumab 40 mg/0,8 mL. I pazienti erano randomizzati a ricevere una singola dose di adalimumab 40 mg/0,8 mL oppure di adalimumab 40 mg/0,4 mL, seguita da una singola iniezione del trattamento alternativo alla dose successiva.

L'endpoint primario degli studi AR I, II, III, e secondario dello studio AR IV, era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 20 alla settimana 24 o 26. L'endpoint primario dello studio AR V era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 50 alla settimana 52. Inoltre, gli studi AR III e V avevano un ulteriore endpoint primario rappresentato dal ritardo della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'endpoint primario di variazione della qualità di vita. L'endpoint primario negli studi RA VI e VII era rappresentato dal dolore al sito di iniezione immediatamente dopo l'iniezione misurato dalla scala VAS da 0-10 cm.

Risposta ACR

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

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

Risposta	studio AR I[a]**		studio AR II[a]**		studio AR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo MTX[c] n=200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mesi	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mesi	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mesi	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	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 e del dolore da parte del medico e del paziente, indice di disabilità (HAQ) e i valori di PCR (mg/dL) sono migliorati a 24 o 26 settimane rispetto al placebo. Nello studio AR III, tali miglioramenti si sono mantenuti nell'arco di 52 settimane.

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

Nello studio AR IV, la risposta ACR 20 di pazienti trattati con adalimumab, in associazione con la terapia convenzionale, è stata migliore in misura statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a terapia convenzionale ($p < 0,001$).

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

Nello studio AR V, nei pazienti con artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia di associazione 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 9).

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

Risposta	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	Valore p[a]	Valore p[b]	Valore p[c]
ACR 20						
Settimana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Settimana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Settimana 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Settimana 104	42,8%	36,9%	59.0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Settimana 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Settimana 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, il tasso di risposta ACR è stato mantenuto nei pazienti seguiti 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 radiografica

Nello studio AR III, in cui i pazienti trattati con adalimumab avevano una durata media di artrite reumatoide 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). 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 10).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale è stata mantenuta per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Tra questi, 48 pazienti non hanno mostrato progressione del danno strutturale definita attraverso una modifica del mTSS di 0,5 o meno rispetto al valore basale. A 10 anni, 79 pazienti su 207 originariamente trattati con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono stati valutati radiologicamente. Di questi, 40 pazienti non hanno dimostrato una progressione del danno strutturale definito da un cambiamento del mTSS di 0,5 o minore dal valore basale.

Tabella 10
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 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
Punteggio JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotressato

[b] Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e adalimumab.

[c] Basato sull'analisi a ranghi

[d] Joint Space Narrowing (riduzione della rima articolare)

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

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

	MTX n=257 (95% d'intervallo di	Adalimumab n=274 (95% d'intervallo di	Adalimumab/ MTX n=268 (95%	Valore p[a]	Valore p[b]	Valore p[c]

	confidenza)	confidenza)	d'intervallo di confidenza)			
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 monoterapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.

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

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

Dopo 52 settimane e 104 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti in cui non si è avuta progressione (variazione rispetto al valore basale dell'indice totale di Sharp modificato ≤ 0,5) è stata significativamente maggiore con la terapia associata adalimumab/metotressato (rispettivamente 63,8% e 61,2%) rispetto alla monoterapia con metotressato (rispettivamente 37,4% e 33,5%, $p < 0,001$) e 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 correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate con l'indice di disabilità ottenuto attraverso il questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire - HAQ), in quattro studi originali, adeguati e ben controllati, che è stato un endpoint primario prespecificato dello studio AR III alla settimana 52. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti maggiori in misura statisticamente significativa dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla settimana 52. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di 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 della stanchezza così come risulta dagli indici della valutazione funzionale relativa al trattamento della patologia cronica (FACIT) è stata riscontrata in tutti i tre studi in cui è stata valutata (studi AR I, III, IV).

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

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

Dolore al sito di iniezione

Per gli studi crossover raggruppati RA VI e VII, è stata osservata una differenza statisticamente significativa per il dolore al sito di iniezione subito dopo la somministrazione tra adalimumab 40 mg/0,8 mL e adalimumab 40 mg/0,4 mL (valore medio di VAS di 3,7 cm contro un valore di 1,2 cm, scala 0 – 10 cm, $p < 0,001$). Questo rappresenta una riduzione mediana del dolore al sito di iniezione pari all'84%.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante (SA)

È stata valutata la somministrazione di 40 mg di 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-responder nelle analisi statistiche condotte in doppio cieco.

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

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

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

***, ** Statistically significant at p < 0.001, < 0.01 for all values compared between adalimumab and placebo at week 2, 12 and 24
[a] Ankylosing Spondylitis Assessments
[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 (ASQoL).

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

Spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA

La sicurezza e l'efficacia di 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, o una intolleranza a, uno o più FANS, o una controindicazione ai FANS.

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

Tabella 13
Risposta di efficacia nello studio controllato con placebo nr-axSpA 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] RM articolazioni sacroiliache [d, i]	-0,6	-3,2**
SPARCC RM colonna vertebrale[d, j]	-0,2	-1,8**

[a] Valutazione della Società internazionale per la spondiloartrite (Assessment of SpondyloArthritis international Society)
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Punteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] deviazione media rispetto al basale
[e] n=91 placebo e n=87 adalimumab
[f] high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)
[g] n=73 placebo e n=70 adalimumab
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n=84 placebo e adalimumab
[j] n=82 placebo e n=85 adalimumab
***, ** Statisticamente significativa a $p < 0,001$, $< 0,01$, e $< 0,05$, per tutti i valori messi a confronto tra adalimumab e placebo

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

Inibizione dell'infiammazione

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

Qualità della vita e funzionalità fisica

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

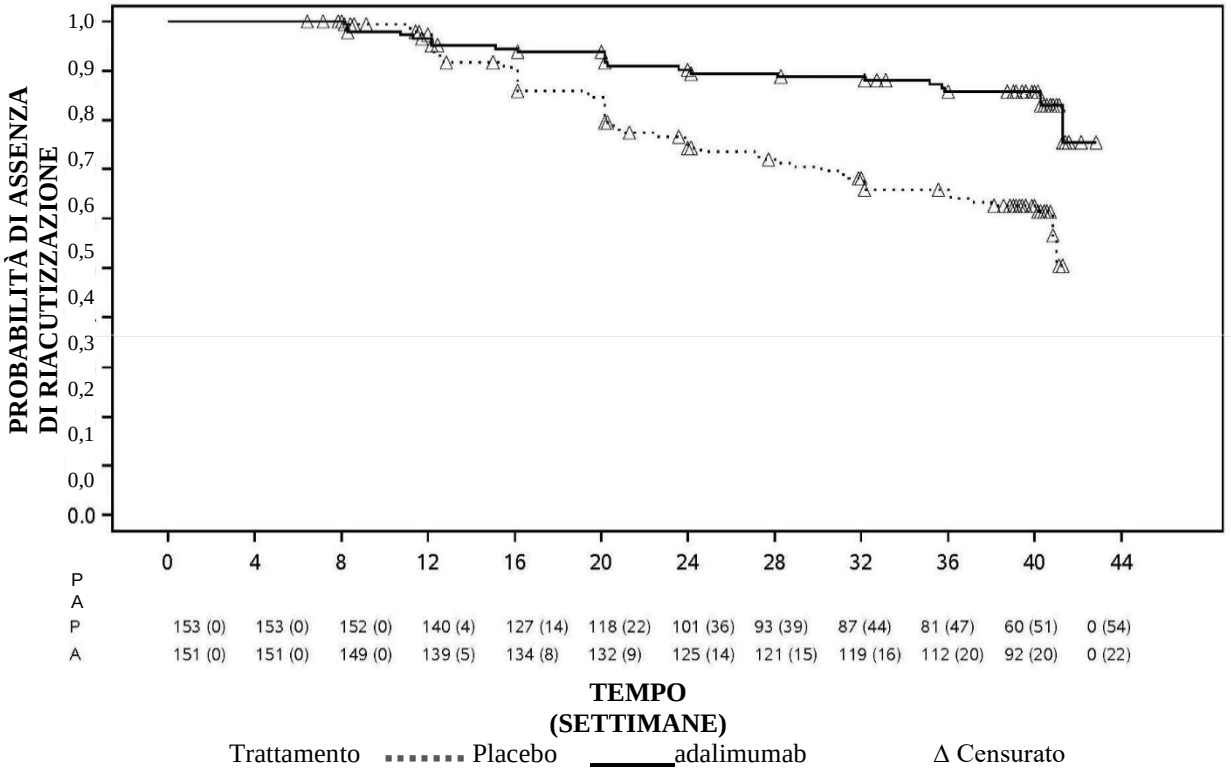
Studio nr-axSpA II

Seicentosettantatre (673) pazienti con nr-axSpA attiva (attività media di malattia al basale [mean baseline disease activity, BASDAI] pari a 7,0) e risposta inadeguata a ≥ 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 ad adalimumab 40 mg a settimane alterne come terapia di salvataggio per almeno 12 settimane.

L’endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti senza esacerbazioni alla settimana 68 dello studio. La riacutizzazione 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 riacutizzazioni della 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 alla riacutizzazione nello studio nr-axSpA II



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

Tra i 68 pazienti che presentavano riacutizzazioni 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.

Entro la settimana 68, i pazienti che ricevevano un trattamento continuo con adalimumab hanno presentato un miglioramento dei segni e sintomi di nr-axSpA attiva maggiore, in misura statisticamente significativa, in confronto ai pazienti assegnati all’interruzione del trattamento durante il periodo in doppio cieco dello studio (Tabella 145).

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

Doppio cieco Risposta alla Settimana 68	**Placebo N=153**	**Adalimumab N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65.8%***
ASAS[a] remissione parziale	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] malattia inattiva	33,3%	57,2%***
Riacutizzazione parziale[d]	64,1%	40,8%***

[a] Valutazione della Società internazionale per la spondiloartrite (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

[b] Il basale è definito come basale in aperto quando i pazienti presentano malattia attiva.

[c] Punteggio di attività di malattia della spondilite anchilosante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

[d] La riacutizzazione parziale è definita come ASDAS ≥ 1,3 ma < 2,1 a 2 visite consecutive.

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

Artrite psoriasica

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

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

Tabella 15
Risposte ACR 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 e alla settimana 24, durante la fase in doppio cieco, quando i pazienti erano trattati con adalimumab o con placebo, e alla settimana 48, quando tutti i pazienti erano trattati con adalimumab in aperto. È stato utilizzato l'indice totale di Sharp modificato (mTSS) che includeva le articolazioni distali interfalangee (cioè diverso dall'indice totale di Sharp utilizzato per l'artrite reumatoide).

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

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

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

Psoriasi

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA coinvolta ≥ 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 arruolati negli 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 alla mano e/o al piede, i quali erano candidati alla terapia sistemica in uno studio randomizzato in doppio cieco (studio di fase III sulla psoriasi).

Lo studio I sulla psoriasi (REVEAL) ha valutato 1.212 pazienti entro tre periodi di trattamento. Nel corso del periodo A, ai pazienti è stato somministrato placebo o adalimumab a una dose iniziale di 80 mg, seguita da una dose di 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 ≥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 da "moderato" (53% dei soggetti inclusi) a "severo" (41%) fino a "molto severo" (6%).

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

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

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

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

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

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

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

Nel corso dello studio I sulla psoriasi, 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 o alla scadenza della settimana 52 sia risultato < PASI 50 rispetto al valore basale con un aumento minimo di 6 punti del punteggio PASI relativo alla settimana 33). Tra i pazienti in cui si è verificata la "perdita di risposta adeguata" dopo la ri-randomizzazione per ricevere placebo, e che sono stati successivamente arruolati nello studio d'estensione in aperto, il 38% (25/66) ed il 55% (36/66) sono riusciti ad ottenere una risposta PASI 75 rispettivamente dopo 12 e 24 settimane di ri-trattamento.

Durante lo studio I sulla psoriasi, un totale di 233 pazienti tra coloro che 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 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 in aperto (per un totale di 160 settimane).

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

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

In uno studio d'estensione in aperto, tra i pazienti che a causa di risposta PASI inferiore al 50% avevano ricevuto incrementi della dose da 40 mg a settimane alterne alla dose di 40 mg ogni settimana, il 26,4% (92/349) e il 37,8% (132/349) ha ottenuto una risposta PASI 75 alla 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 maggiore in misura statisticamente significativa di pazienti che aveva ricevuto adalimumab, ha ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale o pressochè totale della malattia alle mani e/o ai piedi rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo (rispettivamente 30,6% vs. 4,3%, [p = 0,014]).

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

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

Endpoint	Settimana 16 Controllato con placebo		Settimana 26 Controllato con placebo		Settimana 52 In aperto
	Placebo N=108	adalimumab 40 mg a settimane alterne N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg a settimane	Adalimumab 40 mg a settimane alterne

				alterne N=109	N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F guarigione/marcato miglioramento e miglioramento di grado ≥ 2(%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Variazione percentuale nel punteggio NAPSI 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.

Idrosadenite suppurativa

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

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

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

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

Risposta clinica

La riduzione delle lesioni infiammatorie e la prevenzione del peggioramento degli ascessi e delle fistole drenanti sono state valutate utilizzando l'Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; una riduzione di almeno il 50% nella conta totale di ascessi e noduli infiammatori senza aumento nella conta

degli ascessi né di fistole drenanti rispetto al valore basale). La riduzione del dolore cutaneo riferito all'idrosadenite suppurativa (HS) è stata valutata utilizzando la Scala di Valutazione Numerica (Numeric Rating Scale) nei pazienti che erano entrati nello studio con un punteggio basale iniziale pari a 3 o superiore su una scala di 11 punti.

Alla settimana 12, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con adalimumab verso placebo ha raggiunto HiSCR. Alla settimana 12, una percentuale significativamente superiore di pazienti nello Studio HS-II ha mostrato una diminuzione clinicamente rilevante del dolore cutaneo riferito all'Idrosadenite Suppurativa (HS) (vedere Tabella 19). I pazienti trattati con adalimumab presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

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

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab vs. placebo

[a] Tra tutti i pazienti randomizzati.

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

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

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

Nei pazienti che alla settimana 12 avevano una risposta almeno parziale ad adalimumab 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato adalimumab ogni settimana rispetto ai pazienti in cui la frequenza di somministrazione era stata ridotta a settimane alterne, o nei quali era stato sospeso il trattamento (vedere Tabella 20).

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

	Placebo (ritiro dal trattamento)	**Adalimumab 40 mg a settimane alterne**	**Adalimumab 40 mg settimanalmente N = 70**

	N = 73	**N = 70**	
Settimana 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Settimana 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

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

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

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

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

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in oltre 1.500 pazienti affetti da malattia di Crohn, da moderatamente a severamente 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 di 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 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, e il gruppo trattato con 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2. Nello studio CD II, 325 pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere160 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-responder primari sono stati esclusi dagli studi e, di conseguenza, questi pazienti non sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni.

Il mantenimento della remissione clinica è stato valutato nello studio CD III (CHARM). Nello studio CD III, 854 pazienti hanno ricevuto in aperto 80 mg di 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 (diminuzione dell'indice CDAI ≥ 70) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica alla settimana 4. È stata consentita una riduzione graduale della dose di corticosteroidi dopo la settimana 8.

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

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

	Studio CD I: pazienti mai trattati con Infliximab			**Studio CD II: Pazienti precedentemente trattati con Infliximab**	
	Placebo N=74	**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 rispetto a placebo
*p < 0,001
**p < 0,01

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

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

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

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

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

*p < 0,001 per confronti a coppie delle percentuali di adalimumab rispetto al placebo
** p < 0,02 per confronti a coppie delle percentuali di adalimumab rispetto al placebo

[a] di coloro che sono stati trattati con corticosteroidi al basale

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

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

Qualità della vita

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

Colite ulcerosa

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

Nello studio UC-I, 390 pazienti non precedentemente trattati con antagonisti del TNF sono stati randomizzati in modo da assumere placebo alla settimana 0 e 2, 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg di adalimumab 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 ricevuto 160 mg di adalimumab alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e successivamente 40 mg a settimane alterne, e 246 pazienti hanno ricevuto 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 per la popolazione totale dello studio UC-II sono mostrati nella Tabella 23.

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

	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 %*
Guarigione 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 rispetto al basale del punteggio Mayo ≥ 3 punti e ≥ 30%, oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale [RBS] ≥ 1 o un RBS di 0 o 1 in valore assoluto;
*p < 0,05 per adalimumab *vs.* placebo alla comparazione appaiata delle percentuali
**p < 0,001 per adalimumab *vs.* placebo alla comparazione appaiata delle percentuali
[a] di coloro che hanno assunto corticosteroidi al basale

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

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

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

Tassi di ospedalizzazione

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

Qualità della vita

Nello studio UC-II, il trattamento con adalimumab ha portato ad un miglioramento del punteggio del questionario Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Uveite

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

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

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

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

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

Risposta clinica

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

Tabella 24
Tempo 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 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)	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

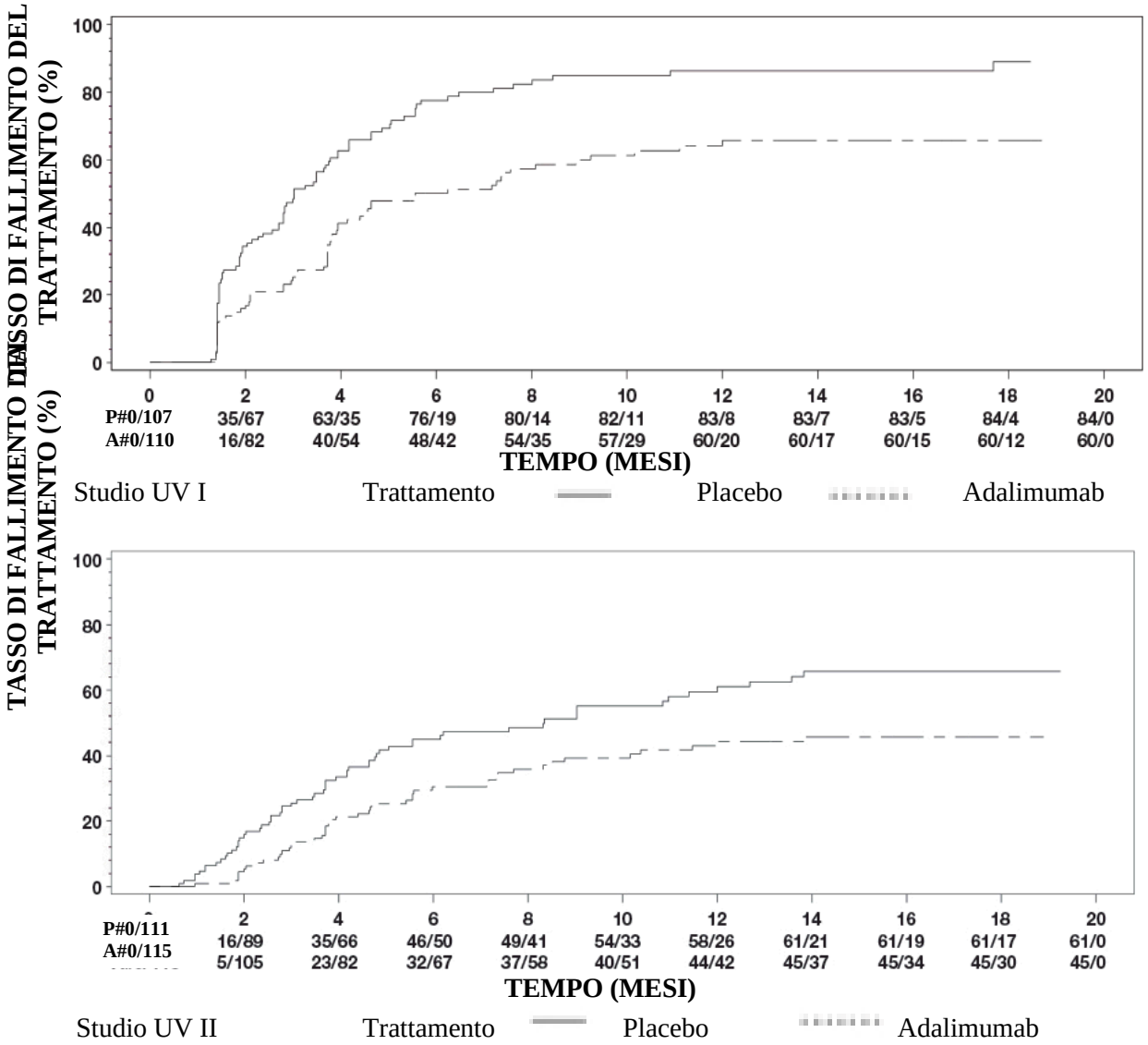
fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

[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 424 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 60 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. a causa di deviazioni o per complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi

dall'analisi primaria di efficacia. Dei 364 pazienti rimanenti, 269 pazienti valutabili (74%) hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 216 (80,3%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado di cellule AC ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dose concomitante di steroidi ≤ 7,5 mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA era migliorata o mantenuta (deteriorazione < 5 lettere) nell'88,6% degli occhi alla settimana 78. I dati oltre la settimana 78 sono stati generalmente coerenti con questi risultati, ma il numero di soggetti arruolati è diminuito dopo questo periodo. Complessivamente, tra i pazienti che hanno interrotto lo studio, il 18% ha interrotto a causa di eventi avversi, e l'8% a causa di risposta insufficiente al trattamento con adalimumab.

Qualità della vita

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

Immunogenicità

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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 (pJIA). Nel corso della fase di ammissione in aperto (open-label lead in phase = OL LI), i pazienti sono stati stratificati in due gruppi: uno trattato con MTX (metotressato) e l'altro non trattato con MTX. I pazienti ammessi nel braccio non trattato con MTX non erano stati mai trattati prima con MTX oppure avevano sospeso la sua assunzione almeno due settimane prima della somministrazione del farmaco in studio. Ai pazienti sono state somministrate dosi costanti di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di prednisone (≤ 0,2 mg/kg/die o un massimo di 10 mg/die). Nel corso della fase OL LI, a tutti i pazienti sono stati somministrati 24 mg/m^2 di adalimumab fino ad una dose massima pari a 40 mg, a settimane alterne per 16 settimane. La distribuzione dei pazienti per età e per dose minima, mediana e massima somministrata nel corso della fase OL LI è riportata nella Tabella 25.

Tabella 25
Distribuzione dei pazienti per età e dose di adalimumab somministrata nel corso della fase OL LI

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

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

Tabella 26
Risposta PedACR30 nel corso dello studio JIA

Braccio	MTX	Senza MTX

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

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

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e meno pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia di associazione adalimumab e MTX rispetto al trattamento con adalimumab somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, Yuflyma è raccomandato in associazione a 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 età o più e peso < 15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a severamente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m^2 di superficie corporea (BSA) di adalimumab fino a un massimo di 20 mg a settimane alterne come singola dose tramite iniezione sottocutanea per almeno 24 settimane. Durante lo studio la maggior parte dei soggetti faceva un uso concomitante di MTX, con alcuni soggetti che riportavano l'uso di corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m^2 di superficie corporea (BSA) di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in

doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto (OL), durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m^2 di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg per via sottocutanea a settimane alterne, per altre 192 settimane. L'endpoint primario era la variazione percentuale nel numero di articolazioni con artrite attiva dal valore al basale a quello alla settimana 12 (tumefazione non dovuta 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 negli endpoint secondari, come il numero di siti di entesite, la conta delle articolazioni dolenti (TJC), la conta delle articolazioni tumefatte (SJC), la risposta ACR 50 Pediatrica e la risposta ACR 70 Pediatrica.

Psoriasi a placche pediatrica

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

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

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

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

I pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 75 e un PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima hanno interrotto il trattamento per un massimo di 36 settimane, e sono stati monitorati per la perdita del controllo della malattia (ovvero, un peggioramento della risposta PGA di almeno 2 gradi). I pazienti sono stati quindi ritrattati con adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne per ulteriori 16 settimane, e le percentuali di risposta osservate durante il ritrattamento erano simili a quelle osservate durante il precedente periodo in doppio cieco: risposta PASI 75 del 78,9% (15 soggetti su 19) e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima del 52,6% (10 soggetti su 19).

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

Idrosadenite suppurativa negli adolescenti

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

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

Alla settimana 4, in base al loro peso corporeo, i soggetti sono stati randomizzati 1:1 o nel regime di mantenimento a Bassa Dose o in quello a Dose Standard, come mostrato nella Tabella 28.

Tabella 28 Regime di mantenimento

Peso del paziente	**Dose bassa**	**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 29. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 30.

Tabella 29 Studio della Malattia di Crohn Pediatrica PCDAI di Remissione e di Risposta Clinica			
	Dose Standard 40/20 mg a settimane alterne N = 93	**Bassa dose 20/10 mg a settimane alterne N = 95**	**Valore p***

Settimana 26			
Remissione clinica	38,7%	28,4%	0,075
Risposta clinica	59,1%	48,4	0,073
Settimana 52			
Remissione clinica	33,3%	23,2%	0,100
Risposta clinica	41,9%	28,4%	0,038
* confronto valore p per Dose Standard versus Bassa Dose.			

Tabella 30
Studio della Malattia di Crohn Pediatrica
Interruzione dei corticosteroidi o immunomodulatori e remissione della fistola

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

[1] confronto valore p per Dose Standard versus Bassa Dose.
[2] la terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica
[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 pediatrica

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

Nel periodo di induzione dello studio, 77 pazienti sono stati randomizzati 3:2 per ricevere un trattamento in doppio cieco con adalimumab a una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e

alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2, oppure una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1 e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2. Entrambi i gruppi hanno ricevuto 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) alla Settimana 4 e alla Settimana 6. A seguito di un emendamento al disegno dello studio, i restanti 16 pazienti arruolati hanno ricevuto nel periodo di induzione un trattamento in aperto con adalimumab alla dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1 e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2.

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

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

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

Risultati di efficacia

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

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

Tabella 31. Remissione Clinica in base al PMS a 8 Settimane

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

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

Tabella 32. Risultati di Efficacia a 52 Settimane

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

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

Tabella 33. Risultati degli Endpoint Esplorativi in base al PUCAI

	Settimana 8	
	Adalimumab[a] Massimo 160 mg alla Settimana 0/Placebo alla Settimana 1 N=30	**Adalimumab[b,c] Massimo 160 mg alla Settimana 0 e alla Settimana 1** N=47
Remissione clinica in base al PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Risposta clinica in base al PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Settimana 52	
	Adalimumab[d] Massimo 40 mg a settimane alterne N=31	**Adalimumab[e] Massimo 40 mg a settimana** N=31

Remissione clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Risposta clinica in base al PUCAI nei responder PMS alla Settimana 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

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

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

Qualità della vita

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

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

Uveite pediatrica

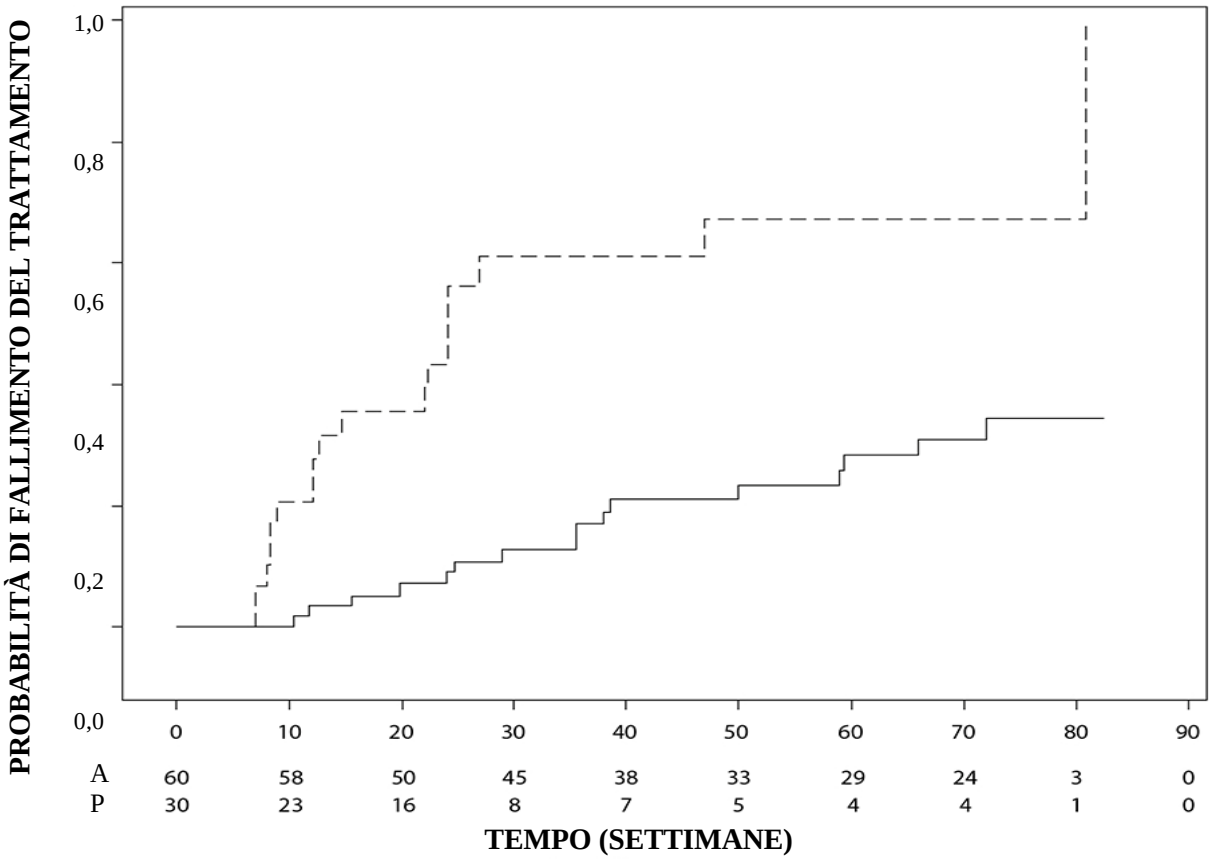
La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai < 18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento con metotressato. I pazienti hanno ricevuto placebo oppure 20 mg di adalimumab (se < 30 kg) o 40 mg di adalimumab (se ≥ 30 kg) a settimane alterne in associazione con la loro dose basale di metotressato. L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era il "tempo al fallimento del trattamento". I criteri che definivano il fallimento del trattamento erano il peggioramento o l'assenza prolungata di un miglioramento dell'infiammazione oculare o il miglioramento parziale con sviluppo di comorbidità oculari prolungate o peggioramento delle comorbidità oculari esistenti, l'uso non consentito di medicinali concomitanti e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo prolungato.

Risposta clinica

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

evidenziato dal rapporto di rischio (HR = 0,25 [IC al 95%: 0,12; 0,49]).

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



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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

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

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

In seguito alla somministrazione di 24 mg/m^2 di adalimumab (massimo 40 mg) per via sottocutanea a

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

Nei pazienti affetti da artrite giovanile poliarticolare idiopatica che avevano da 2 a 4 anni di età (inclusi pazienti di 4 anni di età) e di peso < 15 kg trattati con adalimumab alla dose di 24 mg/m^2, la mediadelle concentrazioni sieriche minime di adalimumab allo stato stazionario è stata 6,0 ± 6,1 μg/mL (101% CV) per adalimumab senza terapia concomitante con metotressato e 7,9 ± 5,6 μg/mL (71,2% CV) con terapia concomitante con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m^2 (massimo 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite associata ad entesite, le concentrazioni sieriche medie minime di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla settimana 24) sono state di 8,8 ± 6,6 μg/mL per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 11,8 ± 4,3 μg/mL in co-somministrazione con metotressato.

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

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

Dopo la somministrazione di 0,8 mg/kg (massimo 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne nei pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, la concentrazione media (±SD) minima di adalimumab allo stato stazionario era circa 7,4 ± 5,8 μg/mL (79% CV).

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

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

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

Nei pazienti pediatrici con MC di grado da moderato a severo, la dose di induzione di adalimumab in

aperto era 160/80 mg o 80/40 mg alle settimane 0 e 2, rispettivamente, a seconda del cut-off del peso corporeo a 40 kg. Alla settimana 4, i pazienti erano randomizzati 1:1 sulla base del peso corporeo nei gruppi del trattamento di mantenimento o alla Dose Standard (40/20 mg a settimane alterne) o alla Dose Bassa (20/10 mg a settimane alterne). Le concentrazioni sieriche medie (±SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano 15,7±6,6 μg/mL per i pazienti ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10,6±6,1 μg/mL per i pazienti < 40 kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi (±SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 9,5±5,6 μg/mL per il gruppo a Dose Standard e 3,5±2,2 μg/mL per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano 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) e 6,7±3,5 μg/mL (20/10 mg, a settimana).

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

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

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

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite è stata predetta usando modelli e simulazione farmacocinetici 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 farmacocinetici e farmacocinetici/ farmacodinamici 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 adolescenti con HS e pazienti pediatrici ≥ 40 kg con MC e CU).

Rapporto esposizione-risposta nella popolazione pediatrica

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

I rapporti esposizione-risposta tra la concentrazione di adalimumab e l'efficacia in pazienti pediatrici affetti da psoriasi cronica a placche di grado severo sono stati stabiliti per PASI 75 e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima rispettivamente. PASI 75 e PGA

corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima sono aumentati all'aumentare delle concentrazioni di adalimumab, entrambi con una simile EC50 apparente di circa 4,5 µg/mL (95% IC 0,4-47,6 e 1,9-10,5, rispettivamente).

Eliminazione

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

Compromissione epatica o renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Sodio acetato triidrato
Glicina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una singola siringa pre-riempita o penna pre-riempita di Yuflyma può essere conservata a temperature fino

a un massimo di 25°C per un periodo di non oltre 31 giorni. La siringa o penna pre-riempita deve essere protetta dalla luce e gettata se non usata durante il periodo dei 31 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita (vetro tipo I) con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:
- 1 siringa pre-riempita (0,4 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcol.
- 2 siringhe pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol.
- 4 siringhe pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol.
- 6 siringhe pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol.

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

La siringa è di vetro tipo I con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:
- 1 siringa pre-riempita (0,4 mL di soluzione sterile) con dispositivo di sicurezza per l'ago e 2 tamponi imbevuti di alcol.
- 2 siringhe pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con dispositivo di sicurezza per l'ago e 1 tampone imbevuto di alcol.
- 4 siringhe pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con dispositivo di sicurezza per l'ago e 1 tampone imbevuto di alcol.
- 6 siringhe pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con dispositivo di sicurezza per l'ago e 1 tampone imbevuto di alcol.

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita pronta per l'utilizzo da parte del paziente, contenente una siringa pre-riempita. La siringa all'interno della penna è di vetro tipo I con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:
- 1 penna pre-riempita (0,4 mL di soluzione sterile), con 2 tamponi imbevuti di alcol.
- 2 penne pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol.
- 4 penne pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol.
- 6 penne pre-riempite (0,4 mL di soluzione sterile), ciascuna con 1 tampone imbevuto di alcol.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

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

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Ciascuna siringa pre-riempita monodose da 0,8 mL contiene 80 mg di adalimumab.

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Ciascuna penna pre-riempita monodose da 0,8 mL contiene 80 mg di adalimumab.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezione)

Soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al marrone chiaro-giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Yuflyma in associazione con metotressato, è indicato per:

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

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

È stato dimostrato che adalimumab riduce il tasso di progressione del danno articolare, valutato radiograficamente, e migliora la funzionalità fisica, quando somministrato in associazione con

metotressato.

Psoriasi

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

Idrosadenite Suppurativa (HS)

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

Malattia di Crohn

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Yuflyma 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 immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Colite ulcerosa

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

Colite ulcerosa pediatrica

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

Uveite

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

Uveite pediatrica

Yuflyma 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 Yuflyma deve essere iniziata e monitorata da medici specialisti con esperienza nella

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

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

Posologia

Artrite reumatoide

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

Glucocorticoidi, salicilati, farmaci anti-infiammatori non-steroidei (FANS) o analgesici possono essere continuati in corso di terapia con Yuflyma. Per quanto riguarda l'associazione con altri DMARD diversi dal metotressato vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

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

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

Psoriasi

La dose raccomandata di Yuflyma per i pazienti adulti è costituita da una dose iniziale pari a 80 mg, somministrati per via sottocutanea, seguita da una dose pari a 40 mg, per via sottocutanea, somministrati a settimane alterne, ad iniziare dalla settimana successiva all'assunzione della dose iniziale. Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita e/o penna pre-riempita è disponibile per la dose di mantenimento.

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

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

Idrosadenite suppurativa

La dose raccomandata di Yuflyma per i pazienti adulti con idrosadenite suppurativa (HS) è inizialmente di 160 mg al giorno 1 (somministrata in due iniezioni da 80 mg in un giorno o in una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg due settimane dopo al giorno 15. Due settimane dopo (giorno 29) continuare con una dose di 40 mg a settimana o 80 mg a settimane alterne. Se necessario, è

possibile continuare la terapia antibiotica durante il trattamento con Yuflyma. Durante il trattamento con Yuflyma si raccomanda ai pazienti di usare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica topica sulle lesioni correlate all'idrosadenite suppurativa (HS).

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

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

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

Malattia di Crohn

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

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

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

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

Alcuni pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia entro la settimana 4 potrebbero trarre giovamento dall'istituzione di una terapia di mantenimento continuata fino alla settimana 12. Il proseguimento della terapia deve essere attentamente valutato qualora i pazienti non rispondano in modo soddisfacente entro tale periodo.

Colite ulcerosa

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

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

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

Uveite

La dose raccomandata di Yuflyma 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. Come dose di mantenimento è disponibile Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita e/o penna pre-riempita. Vi è un'esperienza limitata nell'inizio del trattamento con adalimumab in monoterapia. Il trattamento con Yuflyma può essere iniziato in associazione con corticosteroidi e/o con altri agenti immunomodulatori non biologici. I corticosteroidi concomitanti possono essere ridotti in accordo con la pratica clinica a partire da due settimane dopo l'inizio del trattamento con Yuflyma.

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

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica e/o renale

Adalimumab non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. Non è possibile effettuare alcuna raccomandazione sulla dose.

Popolazione pediatrica

Psoriasi pediatrica a placche

La sicurezza e l'efficacia di Yuflyma nei bambini di 4-17 anni di età sono state stabilite per la psoriasi a placche. La dose consigliata di Yuflyma è fino a un massimo di 40 mg per dose.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

La dose raccomandata di Yuflyma per pazienti con malattia di Crohn di età compresa tra 6 e 17 anni è basata sul peso corporeo (Tabella 1). Yuflyma è somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Tabella 1. Dose di adalimumab 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 potrebbe 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 potrebbe 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

I 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 ai 6 anni per questa indicazione.

Colite ulcerosa pediatrica

La dose raccomandata di Yuflyma per i pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con colite ulcerosa è basata sul peso corporeo (Tabella 2). Yuflyma deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Tabella 2. Dose di Yuflyma per Pazienti Pediatrici con Colite Ulcerosa

Peso del paziente	**Dose di Induzione**	**Dose di Mantenimento a partire dalla Settimana 4***

< 40 kg	• 80 mg alla Settimana 0 (somministrati in una iniezione da 80 mg nello stesso giorno) e • 40 mg alla Settimana 2 (somministrati con una sola iniezione da 40 mg)	• 40 mg a settimane alterne
≥ 40 kg	• 160 mg alla Settimana 0 (somministrati con due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi) e • 80 mg alla Settimana 2 (somministrati con una iniezione da 80 mg in un giorno)	• 80 mg a settimane alterne

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

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

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

Uveite pediatrica

La dose raccomandata di Yuflyma nei pazienti pediatrici con uveite dai 2 anni di età è basata sul peso corporeo (Tabella 3). Yuflyma è somministrato tramite iniezione sottocutanea.

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

Tabella 3. Dose di Yuflyma 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 Yuflyma, 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 adalimumab nei bambini di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

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

Modo di somministrazione

Yuflyma è somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Istruzioni complete per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

Adalimumab è disponibile in altri dosaggi e presentazioni.

Yuflyma è disponibile in altri dosaggi e presentazioni.

4.3 Controindicazioni

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

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

Insufficienza cardiaca da moderata a severa (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 e 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 Yuflyma. Poichè l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

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

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Yuflyma devono essere attentamente seguiti ed essere sottoposti ad una valutazione diagnostica completa. In caso di insorgenza di una nuova infezione grave o di sepsi, la somministrazione di Yuflyma 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 Yuflyma in pazienti con storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

Gravi infezioni

Sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa sepsi, causate da batteri, micobatteri, funghi invasivi, parassiti, virus o altre infezioni opportunistiche, quali listeriosi, legionellosi e pneumocistosi in pazienti trattati con 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 Yuflyma, 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 terapie immunosoppressive precedenti e/o concomitanti. 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 Yuflyma non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

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

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

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti devono essere effettuate consultando un medico specializzato nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

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

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B (ad es. antigene di superficie positivo) sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con Yuflyma, 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 Yuflyma 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 in associazione a terapia con antagonisti del TNF, al fine di evitare la riattivazione del virus dell'epatite B. Nei pazienti che sviluppano una riattivazione del virus dell'epatite B, la somministrazione di Yuflyma deve essere interrotta e deve essere istituita un'efficace terapia anti-virale accompagnata da un adeguato trattamento di supporto.

Eventi neurologici

I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barrè. Deve essere usata cautela nell'uso di Yuflyma in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; deve essere presa in considerazione l'interruzione di Yuflyma nel caso in cui si sviluppi una qualsiasi di queste patologie. Sussiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. La valutazione neurologica deve essere effettuata sui pazienti con uveite intermedia non infettiva prima di iniziare la terapia con Yuflyma 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 Yuflyma 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 che ricevevano 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 rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide con malattia infiammatoria, gravemente attiva e di lunga durata, che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere il possibile rischio di sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

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

Nei pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati rari casi postmarketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono manifestati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dall'associazione di azatioprina o 6-mercaptopurina e Yuflyma. Nei pazienti trattati con Yuflyma 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 Yuflyma in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

Reazioni a carico del sistema emopoietico

In seguito all'uso di farmaci anti-TNF, sono stati segnalati rari casi di pancitopenia, tra cui la comparsa di anemia aplastica. Nei pazienti sottoposti a trattamento con 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 Yuflyma 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, lividi, sanguinamento, pallore). Nel caso di pazienti che presentino significative alterazioni a carico del sistema emopoietico confermate, si deve prendere in considerazione la necessità di interrompere la terapia a base di Yuflyma.

Vaccinazioni

Sono state osservate risposte anticorpali simili al vaccino standard 23-valente pneumococcico ed al vaccino trivalente per il virus dell'influenza 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 Yuflyma si raccomanda, se possibile, di attuare il

programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.

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

Processi autoimmuni

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

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia di associazione con anakinra ed un altro farmaco anti-TNF, etanercept, sono state osservate infezioni gravi senza alcun beneficio clinico rispetto ad etanercept in monoterapia. Considerata la tipologia degli eventi avversi osservati con l'associazione di anakinra ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito all'associazione di anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, l'associazione di 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).

Intervento chirurgico

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 Yuflyma, 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. Deve essere prestata particolare attenzione nel trattamento dei pazienti anziani per il rischio di infezione.

Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

L'associazione di adalimumab e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

L'associazione di adalimumab 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 Yuflyma.

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 basale) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dalle limitazioni metodologiche

dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

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

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

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

Yuflyma può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di Yuflyma si possono verificare vertigini e compromissione della vista (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Tabella delle reazioni avverse

La seguente lista di reazioni avverse è basata su esperienza proveniente da studi clinici ed esperienze post marketing ed è riportata nella Tabella 4 classificata in base al sistema/organo coinvolto e alla frequenza: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. È stata inclusa la frequenza più elevata osservata tra le varie indicazioni. Nella colonna Classificazione per sistemi ed organi compare un asterisco (*) nel caso in cui siano presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8.

Tabella 4 Effetti indesiderati

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 (incluse sepsi, candidiasi e influenza), infezioni intestinali (compresa 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 labiali, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefrite), infezioni fungine, infezioni articolari
	Non comune	Infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui

		coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite[1)]
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	Comune	Tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), neoplasia benigna
	Non comune	Linfoma**, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raro	Leucemia[1)]
	Non nota	Linfoma epatosplenico a cellule T[1)], carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle)[1)], sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	Leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	Ipersensibilità, allergie (tra cui allergia stagionale)
	Non comune	Sarcoidosi[1)], vasculite
	Raro	Anafilassi[1)]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Lipidi aumentati
	Comune	Ipokaliemia, acido urico aumentato, sodio ematico anormale, ipocalcemia, iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Comune	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)], tremore,

		neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (ad es., neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré)[1)]
Patologie dell'occhio	Comune	Compromissione della visione, congiuntivite, blefarite, tumefazione degli occhi
	Non comune	Diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Sordità, tinnito
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia
	Non comune	Infarto del miocardio[1)], aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, vampate, ematoma
	Non comune	Aneurisma aortico, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare[1)], malattia polmonare interstiziale, 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 sicca
	Non comune	Pancreatite, disfagia, edema della faccia
	Raro	Perforazione intestinale[1)]
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Enzimi epatici elevati
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina
	Raro	Epatite, riattivazione dell'epatite B[1)], epatite autoimmune[1)]

	Non nota	Insufficienza epatica[1)]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea (compresa eruzione esfoliativa)
	Comune	Peggioramento o nuova insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolosa palmoplantare)[1)], orticaria, lividi (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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi, lupus eritematoso sistemico
	Raro	Sindrome simile al lupus[1)]
Patologie renali e urinarie	Comune	Compromissione renale, ematuria
	Non comune	Nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)
	Comune	Dolore toracico, edema, piressia[1)]
	Non comune	Infiammazione
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi della coagulazione e disturbi emorragici (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi anti-DNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non nota	Aumento di peso[2)]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Compromissione della guarigione delle ferite

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

** tra cui studi di estensione in aperto

[1)] tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee

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

Idrosadenite suppurativa

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

Uveite

Il profilo di sicurezza di adalimumab utilizzato a settimane alterne nei pazienti con uverite è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di adalimumab.

Descrizione di 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 tumefazione), rispetto al 7,2% dei pazienti trattati con placebo o con controllo attivo. Le reazioni nel sito d'iniezione non hanno richiesto generalmente la sospensione del medicinale.

Infezioni

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

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

Nel corso degli studi controllati e in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e infezioni opportunistiche invasive (per esempio, da istoplasmosi disseminata o extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidiasi, 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. Non sono state osservate neoplasie maligne in 93 pazienti pediatrici con un'esposizione di 65,3 anni-paziente durante uno studio con adalimumab in pazienti pediatrici con colite ulcerosa. Nel corso di uno studio in cui è stato somministrato adalimumab a pazienti pediatrici con uveite, non è stata osservata alcuna neoplasia maligna in 60 pazienti pediatrici con un'esposizione di 58,4 anni-paziente.

Nelle sezioni controllate di studi registrativi su adulti con adalimumab della durata di almeno 12 settimane in pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, spondilite anchilosante, spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, sono state osservate neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni-paziente in 5.291 pazienti trattati con adalimumab *rispetto a* un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni-paziente in 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei carcinomi cutanei non melanotici è stato di 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 anni-paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 3,2 (1,3;7,6) per 1.000 anni-paziente nei pazienti controllo. Di questi carcinomi cutanei, i 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 combinate parti controllate di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con una durata mediana di circa 3,3 anni includendo 6.427 pazienti e più di 26.439 anni-paziente di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è di circa 8,5 per 1.000 anni-paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è di circa 9,6 per 1.000 anni-paziente e il tasso osservato di linfomi è di circa 1,3 per 1.000 anni-paziente.

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

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

Autoanticorpi

Nel corso degli studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, a vari intervalli temporali, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con adalimumab e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo al basale, ha presentato valori positivi alla 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'insorgenza di una sindrome simile al lupus. I pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite da lupus o sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Eventi epato-biliari

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

trattati con adalimumab e nell'1,6% dei pazienti trattati con il controllo.

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

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

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

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di 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 l'ULN.

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 l'ULN si sono verificati nello 0,3% dei pazienti trattati con adalimumab e nello 0,6% dei pazienti trattati con il controllo.

Negli studi clinici controllati di adalimumab (dosi iniziali di 80 mg alla settimana 0 seguiti da 40 mg a settimane alterne a partire dalla 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 l'ULN si sono verificati nel 2,4% dei pazienti trattati con adalimumab e nel 2,4% dei pazienti trattati con il controllo.

Nello studio controllato di fase 3 di adalimumab in pazienti con colite ulcerosa pediatrica (N=93) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni due settimane (N=31) e di una dose di mantenimento di 0,6 mg/kg (massimo 40 mg) ogni settimana (N=32), a seguito di una dose di induzione aggiustata per il peso corporeo di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0 e alla Settimana 1, e di 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=63), o di una dose di induzione di 2,4 mg/kg (massimo 160 mg) alla Settimana 0, placebo alla Settimana 1, e 1,2 mg/kg (massimo 80 mg) alla Settimana 2 (N=30), sono stati riscontrati aumenti delle ALT ≥ 3 X ULN nell'1,1% (1/93) dei pazienti.

Negli studi clinici, in tutte le indicazioni, i pazienti con livelli aumentati di transaminasi ALT erano asintomatici e nella maggior parte dei casi gli innalzamenti erano transitori e si sono risolti nel corso del

trattamento. Tuttavia, in pazienti trattati con adalimumab, sono stati riportati anche casi post-marketing di insufficienza epatica come pure di disordini epatici meno 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 l'associazione di adalimumab e azatioprina/6-mercaptopurina sono state osservate incidenze più elevate di eventi avversi correlati a infezioni gravi e a tumori maligni rispetto ad adalimumab da solo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con adalimumab, si è osservata una rapida diminuzione delle proteine di fase acuta, indici di infiammazione (proteina C reattiva -PCR e 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 ematologici dell'infiammazione cronica.

Dopo trattamento con adalimumab, anche nei pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile poliarticolare, malattia di Crohn, colite ulcerosa e idrosadenite suppurativa è stata osservata una rapida diminuzione dei

livelli di PCR (proteina C reattiva). Nei pazienti affetti dalla malattia di Crohn, è stata osservata una riduzione del numero di cellule che esprimono i marcatori infiammatori nel colon compresa una significativa riduzione dell'espressione del TNFα. Studi endoscopici sulla mucosa intestinale hanno evidenziato la guarigione mucosale nei pazienti trattati con adalimumab.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide

Adalimumab è stato valutato su oltre 3.000 pazienti in tutti gli studi clinici sull'artrite reumatoide. L'efficacia e la sicurezza di adalimumab sono state valutate in cinque studi randomizzati, in doppio cieco e ben controllati. Alcuni pazienti sono stati sottoposti a trattamento per un periodo fino a 120 mesi. Il dolore nel sito di iniezione di adalimumab 40 mg/0,4 mL è stato valutato in due studi randomizzati, con controllo attivo, in singolo cieco, con due periodi di crossover.

Lo studio AR I è stato condotto su 271 pazienti di età ≥ 18 anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD e con risposta inadeguata al metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg (10 mg se intolleranti al metotressato) a settimana e la cui dose di metotressato è rimasta costante a 10-25 mg a settimana. 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 affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, di età ≥ 18 anni, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di adalimumab tramite 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 con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, di età ≥ 18 anni di età, con inadeguata risposta alla terapia con metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg, o intolleranti a 10 mg di metotressato ogni settimana. In questo studio sono stati costituiti 3 gruppi. Il primo ha ricevuto iniezioni di placebo ogni settimana per 52 settimane. Il secondo ha ricevuto 20 mg di adalimumab a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di adalimumab ogni due settimane e iniezioni di placebo a settimane alterne. Al completamento delle prime 52 settimane, 457 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab/MTX è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

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

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

Gli studi AR VI e VII hanno valutato ciascuno 60 pazienti con artrite reumatoide attiva di grado da

moderato a severo con età ≥ 18 anni. I pazienti arruolati utilizzavano sia adalimumab 40 mg/0,8 mL e valutarono il dolore medio al sito di iniezione come una superficie di almeno 3 cm (su una scala VAS da 0-10 cm) oppure erano soggetti naive al trattamento con farmaco biologico che stavano iniziando il trattamento con adalimumab 40 mg/0,8 mL. I pazienti erano randomizzati a ricevere una singola dose di adalimumab 40 mg/0,8 mL oppure di adalimumab 40 mg/0,4 mL, seguita da una singola iniezione del trattamento alternativo alla dose successiva.

L'endpoint primario degli studi AR I, II, III, e secondario dello studio AR IV, era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 20 alla settimana 24 o 26. L'endpoint primario dello studio AR V era la valutazione della percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR 50 alla settimana 52. Inoltre, gli studi AR III e V avevano un ulteriore endpoint primario rappresentato dal ritardo della progressione di malattia (attraverso gli esami radiografici) alla settimana 52. Lo studio AR III aveva anche l'endpoint primario di variazione della qualità di vita. L'endpoint primario negli studi RA VI e VII era rappresentato dal dolore al sito di iniezione immediatamente dopo l'iniezione misurato dalla scala VAS da 0-10 cm.

Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con 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 5.

Tabella 5
Risposte ACR negli studi clinici controllati con placebo
(percentuale di pazienti)

Risposta	studio AR I[a]**		studio AR II[a]**		studio AR III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo MTX[c] n=200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mesi	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mesi	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mesi	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	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 e del dolore da parte del medico e del paziente, indice di disabilità (HAQ) e i valori di PCR (mg/dL) sono migliorati a 24 o 26 settimane rispetto al placebo. Nello studio AR III, tali miglioramenti si sono mantenuti nell'arco di 52 settimane.

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

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

Nello studio AR IV, la risposta ACR 20 di pazienti trattati con adalimumab, in associazione con la terapia convenzionale, è stata migliore in misura statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a terapia convenzionale ($p < 0,001$).

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

Nello studio AR V, nei pazienti con artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia di associazione 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 6).

Tabella 6
Risposte ACR nello studio AR V
(percentuale di pazienti)

Risposta	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	Valore p[a]	Valore p[b]	Valore p[c]
ACR 20						
Settimana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Settimana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Settimana 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Settimana 104	42,8%	36,9%	59.0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Settimana 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Settimana 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, il tasso di risposta ACR è stato mantenuto nei pazienti seguiti 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 radiografica

Nello studio AR III, in cui i pazienti trattati con adalimumab avevano una durata media di artrite reumatoide 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). 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 7).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale è stata mantenuta per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con 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 7
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 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
Punteggio JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotressato

[b] Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e adalimumab.

[c] Basato sull'analisi a ranghi

[d]Joint Space Narrowing (riduzione della rima articolare)

Nello studio AR V, il danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente ed è espresso in termini di variazione dell'Indice Totale di Sharp modificato (vedere Tabella 8).

Tabella 8
Variazioni radiografiche medie alla settimana 52 nello studio AR V

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

erosione						
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 monoterapia con metotressato e la terapia associata adalimumab/metotressato utilizzando il test U Mann-Whitney.

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

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

Dopo 52 settimane e 104 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti in cui non si è avuta progressione (variazione rispetto al valore basale dell'indice totale di Sharp modificato ≤ 0,5) è stata significativamente maggiore con la terapia associata adalimumab/metotressato (rispettivamente 63,8% e 61,2%) rispetto alla monoterapia con metotressato (rispettivamente 37,4% e 33,5%, $p < 0,001$) e 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 correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate con l'indice di disabilità ottenuto attraverso il questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire - HAQ), in quattro studi originali, adeguati e ben controllati, che è stato un endpoint primario prespecificato dello studio AR III alla settimana 52. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti maggiori in misura statisticamente significativa dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla settimana 52. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di 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 della stanchezza così come risulta dagli indici della valutazione funzionale relativa al trattamento della patologia cronica (FACIT) è stata riscontrata in tutti i tre studi in cui è stata valutata (studi AR I, III, IV).

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

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

Dolore al sito di iniezione

Per gli studi crossover raggruppati RA VI e VII, è stata osservata una differenza statisticamente significativa per il dolore al sito di iniezione subito dopo la somministrazione tra adalimumab 40 mg/0,8

mL e adalimumab 40 mg/0,4 mL (valore medio di VAS di 3,7 cm contro un valore di 1,2 cm, scala 0 – 10 cm, p < 0,001). Questo rappresenta una riduzione mediana del dolore al sito di iniezione pari all'84%.

Psoriasi

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA coinvolta ≥ 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 arruolati negli 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 alla mano e/o al piede, i quali erano candidati alla terapia sistemica in uno studio randomizzato in doppio cieco (studio di fase III sulla psoriasi).

Lo studio I sulla psoriasi (REVEAL) ha valutato 1.212 pazienti entro tre periodi di trattamento. Nel corso del periodo A, ai pazienti è stato somministrato placebo o adalimumab a una dose iniziale di 80 mg, seguita da una dose di 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 ≥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 da "moderato" (53% dei soggetti inclusi) a "severo" (41%) fino a "molto severo" (6%).

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

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 9 e 10).

Tabella 9
Studio I sulla psoriasi (REVEAL) - Risultati relativi all'efficacia alla settimana 16

	Placebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg a settimane alterne N=814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]

PGA: Guarigione/Marcato miglioramento	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta PASI 75 è stata calcolata sotto forma di centre-adjusted rate [b] p < 0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabella 10
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, 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 o alla scadenza della settimana 52 sia risultato < PASI 50 rispetto al valore basale con un aumento minimo di 6 punti del punteggio PASI relativo alla settimana 33). Tra i pazienti in cui si è verificata la "perdita di risposta adeguata" dopo la ri-randomizzazione per ricevere placebo, e che sono stati successivamente arruolati nello studio d'estensione in aperto, il 38% (25/66) ed il 55% (36/66) sono riusciti ad ottenere una risposta PASI 75 rispettivamente dopo 12 e 24 settimane di ri-trattamento.

Durante lo studio I sulla psoriasi, un totale di 233 pazienti tra coloro che 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 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 in aperto (per un totale di 160 settimane).

Un totale di 347 pazienti, caratterizzati da una risposta stabile alla terapia, ha preso parte ad uno studio di estensione in aperto per la valutazione degli effetti della sospensione e della ripresa del trattamento. Durante il periodo di sospensione della terapia, i sintomi della psoriasi si sono ripresentati in maniera progressiva con un tempo mediano alla recidiva (progredendo fino ad uno stadio PGA "moderato" o peggiore) di circa 5 mesi. Nessuno di questi pazienti ha manifestato fenomeni di rebound durante il periodo di sospensione del trattamento. Complessivamente, il 76,5% dei pazienti (218/285) che erano entrati nella fase di ri-trattamento aveva ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a malattia minima dopo sedici settimane di terapia, indipendentemente dal fatto di aver avuto o meno

riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione del farmaco (rispettivamente il 69,1%[123/178] e 88,8%[95/107] dei pazienti che avevano avuto o meno una riacutizzazione della malattia durante il periodo di sospensione). Durante la ripresa del trattamento è stato osservato un profilo di sicurezza del tutto simile a quello osservato durante il periodo precedente alla sospensione della terapia.

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

In uno studio d'estensione in aperto, tra i pazienti che a causa di risposta PASI inferiore al 50% avevano ricevuto incrementi della dose da 40 mg a settimane alterne alla dose di 40 mg ogni settimana, il 26,4% (92/349) e il 37,8% (132/349) ha ottenuto una risposta PASI 75 alla 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 maggiore in misura statisticamente significativa di pazienti che aveva ricevuto adalimumab, ha ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale o pressochè totale della malattia alle mani e/o ai piedi rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo (rispettivamente 30,6% vs. 4,3%, [p = 0,014]).

Lo studio IV sulla psoriasi ha paragonato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 217 pazienti adulti affetti da psoriasi ungueale da moderata a severa. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita da 40 mg a settimane alterne (a partire da una settimana dopo la dose iniziale) o di placebo per 26 settimane seguita da un trattamento in aperto con adalimumab per altre 26 settimane. Le valutazioni della psoriasi ungueale comprendevano il Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), il Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) e il Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (vedere Tabella 11). Il trattamento con adalimumab ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA ≥ 10% (60% dei pazienti) e BSA< 10% e ≥ 5% (40% dei pazienti)).

Tabella 11
Risultati di efficacia dello Studio Ps IV alle settimane 16, 26 e 52

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

Idrosadenite suppurativa

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

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

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

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

Risposta clinica

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

Alla settimana 12, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con adalimumab verso placebo ha raggiunto HiSCR. Alla settimana 12, una percentuale significativamente superiore di pazienti nello Studio HS-II ha mostrato una diminuzione clinicamente rilevante del dolore cutaneo riferito all'Idrosadenite Suppurativa (HS) (vedere Tabella 12). I pazienti trattati con adalimumab presentavano un rischio significativamente ridotto di riacutizzazione della malattia durante le 12 settimane iniziali di trattamento.

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

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab vs. placebo

[a] Tra tutti i pazienti randomizzati.

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

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

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

Nei pazienti che alla settimana 12 avevano una risposta almeno parziale ad adalimumab 40 mg somministrato ogni settimana, la percentuale di HiSCR alla settimana 36 era superiore nei pazienti che avevano continuato adalimumab ogni settimana rispetto ai pazienti in cui la frequenza di somministrazione era stata ridotta a settimane alterne, o nei quali era stato sospeso il trattamento (vedere Tabella 13).

Tabella 13
Percentuale di pazienti[a] che hanno ottenuto HiSCR[b] alle settimane 24 e 36 dopo il riassegnamento del trattamento alla settimana 12 da adalimumab ogni settimana

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

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

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

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

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

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in oltre 1.500 pazienti affetti da malattia di Crohn, da moderatamente a severamente 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 di 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 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, e il gruppo trattato con 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2. Nello studio CD II, 325 pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere160 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-responder primari sono stati esclusi dagli studi e, di conseguenza, questi pazienti non sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni.

Il mantenimento della remissione clinica è stato valutato nello studio CD III (CHARM). Nello studio CD III, 854 pazienti hanno ricevuto in aperto 80 mg di 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 (diminuzione dell'indice CDAI ≥ 70) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica alla settimana 4. È stata consentita una riduzione graduale della dose di corticosteroidi dopo la settimana 8.

Le percentuali relative all'induzione della remissione e della risposta clinica dello studio CD I e dello studio CD II sono riportate nella Tabella 14.

Tabella 14
Induzione della remissione e della risposta clinica (percentuale di pazienti)

	Studio CD I: pazienti mai trattati con Infliximab			**Studio CD II: Pazienti precedentemente trattati con Infliximab**	
	Placebo N=74	**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 rispetto a placebo
*p < 0,001
**p < 0,01

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

Nello studio CD III, alla settimana 4, il 58% (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica alla settimana 4, il 48% era stato esposto precedentemente a terapia con altri farmaci antagonisti del TNF. Le percentuali relative al mantenimento della remissione e della risposta clinica sono riportate nella Tabella 15. I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF.

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

Tabella 15
Mantenimento della remissione e della risposta clinica (percentuale di pazienti)

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

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

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

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

Qualità della vita

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

Colite ulcerosa

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

Nello studio UC-I, 390 pazienti non precedentemente trattati con antagonisti del TNF sono stati randomizzati in modo da assumere placebo alla settimana 0 e 2, 160 mg di adalimumab alla settimana 0 seguiti da 80 mg alla settimana 2 oppure 80 mg di adalimumab 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 ricevuto 160 mg di adalimumab alla settimana 0, 80 mg alla settimana 2 e successivamente 40 mg a settimane alterne, e 246 pazienti hanno ricevuto 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 per la popolazione totale dello studio UC-II sono mostrati nella Tabella 16.

Tabella 16
Risposta, remissione e guarigione della mucosa nello Studio UC-II
(percentuale di pazienti)

	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 %*
Guarigione 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 rispetto al basale del punteggio Mayo ≥ 3 punti e ≥ 30%, oltre ad una diminuzione del sottopunteggio sanguinamento rettale [RBS] ≥ 1 o un RBS di 0 o 1 in valore assoluto;
*p < 0,05 per adalimumab *vs.* placebo alla comparazione appaiata delle percentuali
**p < 0,001 per adalimumab *vs*. placebo alla comparazione appaiata delle percentuali
[a] di coloro che hanno assunto corticosteroidi al basale

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

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

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

Tassi di ospedalizzazione

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

Qualità della vita

Nello studio UC-II, il trattamento con adalimumab ha portato ad un miglioramento del punteggio del questionario Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Uveite

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

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

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

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

I pazienti che hanno completato gli Studi UV I e UV II erano eleggibili per essere arruolati in uno studio di

estensione a lungo termine non controllato della durata originariamente programmata di 78 settimane. I pazienti sono stati autorizzati a continuare il medicinale in studio oltre la Settimana 78 fino a quando hanno avuto accesso ad adalimumab.

Risposta clinica

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 17). Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di adalimumab sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo (vedere Figura 1).

Tabella 17
Tempo al fallimento del trattamento negli Studi UV I e UV II

Analisi trattamento	N	Fallimento N (%)	Mediana del tempo al fallimento (mesi)	HR[a]	IC al 95% per 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)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NV[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

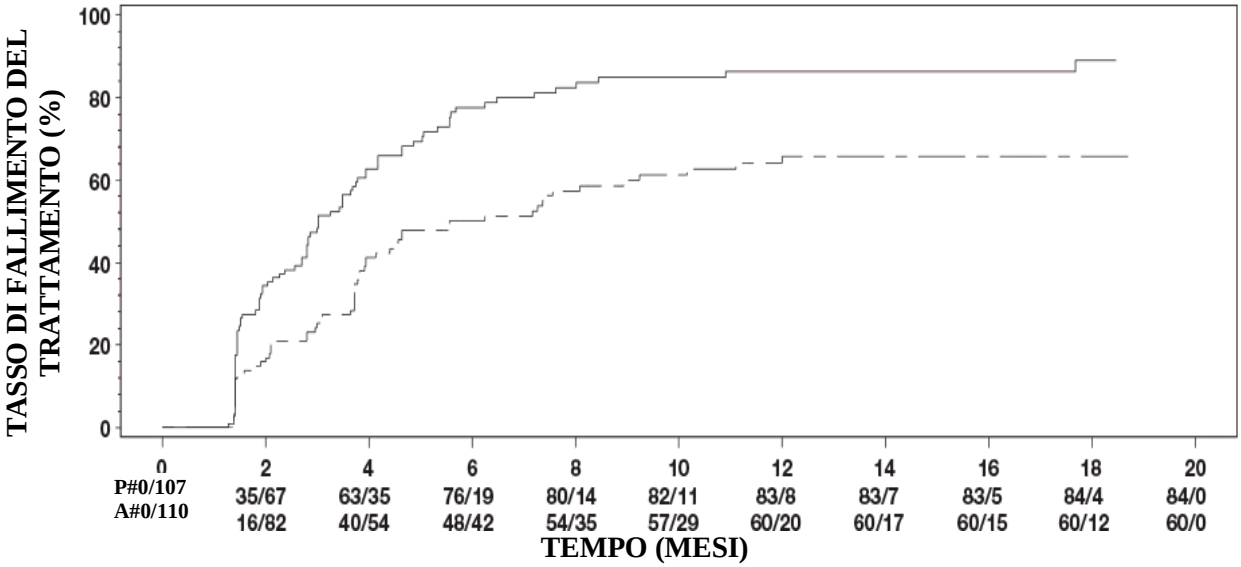
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

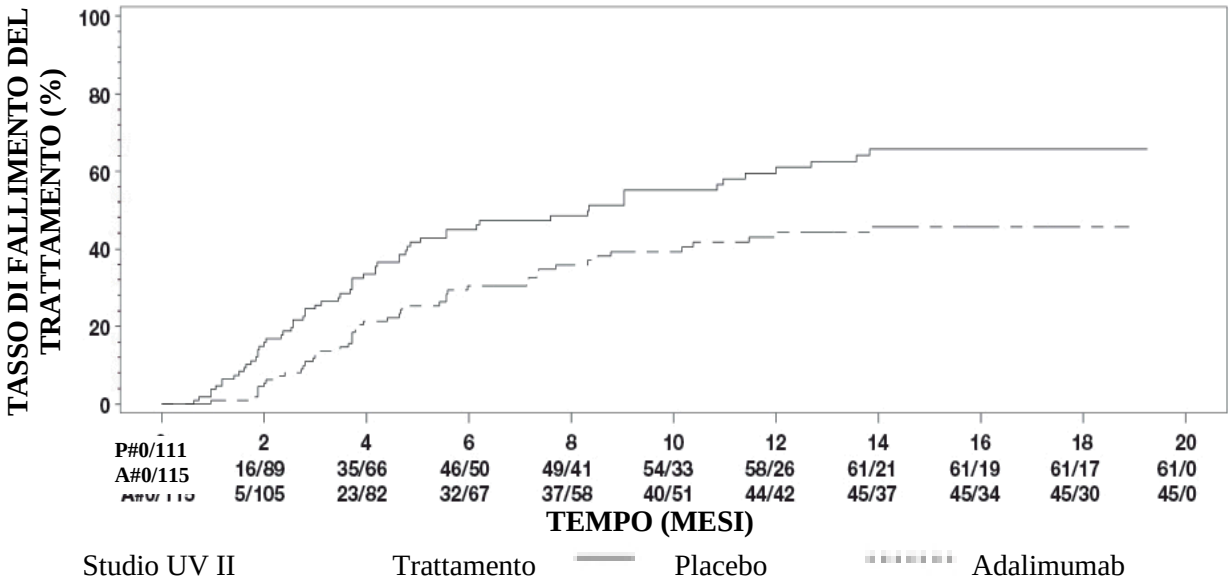
[a] HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

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





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

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

Dei 424 soggetti inclusi nell'estensione a lungo termine non controllata degli Studi UV I ed UV II, 60 soggetti sono stati considerati non eleggibili (ad es. a causa di deviazioni o per complicazioni secondarie alla retinopatia diabetica, a causa di intervento chirurgico di cataratta o vitrectomia) e sono stati esclusi dall'analisi primaria di efficacia. Dei 364 pazienti rimanenti, 269 pazienti valutabili (74%) hanno raggiunto 78 settimane di trattamento in aperto con adalimumab. In base all'approccio utilizzato per l'osservazione dei dati, 216 (80,3%) sono stati in quiescenza (nessuna lesione infiammatoria attiva, grado

di cellule AC ≤ 0,5+, grado VH ≤ 0,5+) con una dose concomitante di steroidi ≤ 7,5 mg al giorno, e 178 (66,2%) sono stati in quiescenza senza trattamento steroideo. BCVA era migliorata o mantenuta (deteriorazione < 5 lettere) nell'88,6% degli occhi alla settimana 78. I dati oltre la settimana 78 sono stati generalmente coerenti con questi risultati, ma il numero di soggetti arruolati è diminuito dopo questo periodo. Complessivamente, tra i pazienti che hanno interrotto lo studio, il 18% ha interrotto a causa di eventi avversi, e l'8% a causa di risposta insufficiente al trattamento con adalimumab.

Qualità della vita

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

Immunogenicità

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche del prodotto, il confronto fra le quantità di anticorpi

con quelle di altri prodotti non è appropriato.

Popolazione pediatrica

Idrosadenite suppurativa negli adolescenti

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

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

Alla settimana 4, in base al loro peso corporeo, i soggetti sono stati randomizzati 1:1 o nel regime di mantenimento a Bassa Dose o in quello a Dose Standard, come mostrato nella Tabella 18.

Tabella 18 Regime di mantenimento

Peso del paziente	**Dose bassa**	**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 19. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 20.

Tabella 19
Studio della Malattia di Crohn Pediatrica
PCDAI di Remissione e di Risposta Clinica

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

Tabella 20
Studio della Malattia di Crohn Pediatrica
Interruzione dei corticosteroidi o immunomodulatori e remissione della fistola

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

[1] confronto valore p per Dose Standard versus Bassa Dose.
[2] la terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica
[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 pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 93 pazienti pediatrici di età compresa tra 5 e 17 anni affetti da colite ulcerosa da moderata a severa (Mayo Score da 6 a 12 con sottopunteggio endoscopico da 2 a 3 punti, confermato mediante endoscopia refertata da un operatore indipendente) che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza alla terapia convenzionale. Circa il 16% dei pazienti nello studio aveva fallito un precedente

trattamento con anti-TNF. Ai pazienti che avevano ricevuto corticosteroidi all'arruolamento è stato consentito di ridurre la terapia con corticosteroidi dopo la Settimana 4.

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

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

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

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

Risultati di efficacia

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

I tassi di remissione clinica come indicato dal PMS alla Settimana 8 per i pazienti in ciascuno dei gruppi di induzione in doppio cieco di adalimumab sono mostrati nella Tabella 21.

Tabella 21. Remissione Clinica in base al PMS a 8 Settimane

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

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

Alla Settimana 52, nei pazienti che avevano ricevuto adalimumab alle dosi di mantenimento massima in doppio cieco di 40 mg a settimane alterne (0,6 mg/kg) e massima di 40 mg a settimana (0,6 mg/kg), sono state valutate la remissione clinica come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8, la risposta clinica come indicato dal FMS (definita come una diminuzione del Mayo Score ≥ 3 punti e ≥ 30% dal basale) nei responder alla Settimana 8, la guarigione della mucosa come indicato dal FMS (definita come Mayo Score per endoscopia ≤ 1) nei responder alla Settimana 8, la remissione clinica come indicato dal FMS nei soggetti in remissione alla Settimana 8 e la proporzione di soggetti in remissione senza corticosteroidi come indicato dal FMS nei responder alla Settimana 8 (Tabella 22).

Tabella 22. Risultati di Efficacia a 52 Settimane

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

Ulteriori endpoint di efficacia esplorativi includevano la risposta clinica secondo il PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definita come una diminuzione del PUCAI ≥ 20 punti dal basale) e la remissione clinica come indicato dal PUCAI (definita come PUCAI < 10) alla Settimana 8 e alla Settimana 52 (Tabella 23).

Tabella 23. Risultati degli Endpoint Esplorativi in base al PUCAI

	Settimana 8

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

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

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

Qualità della vita

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

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

Uveite pediatrica

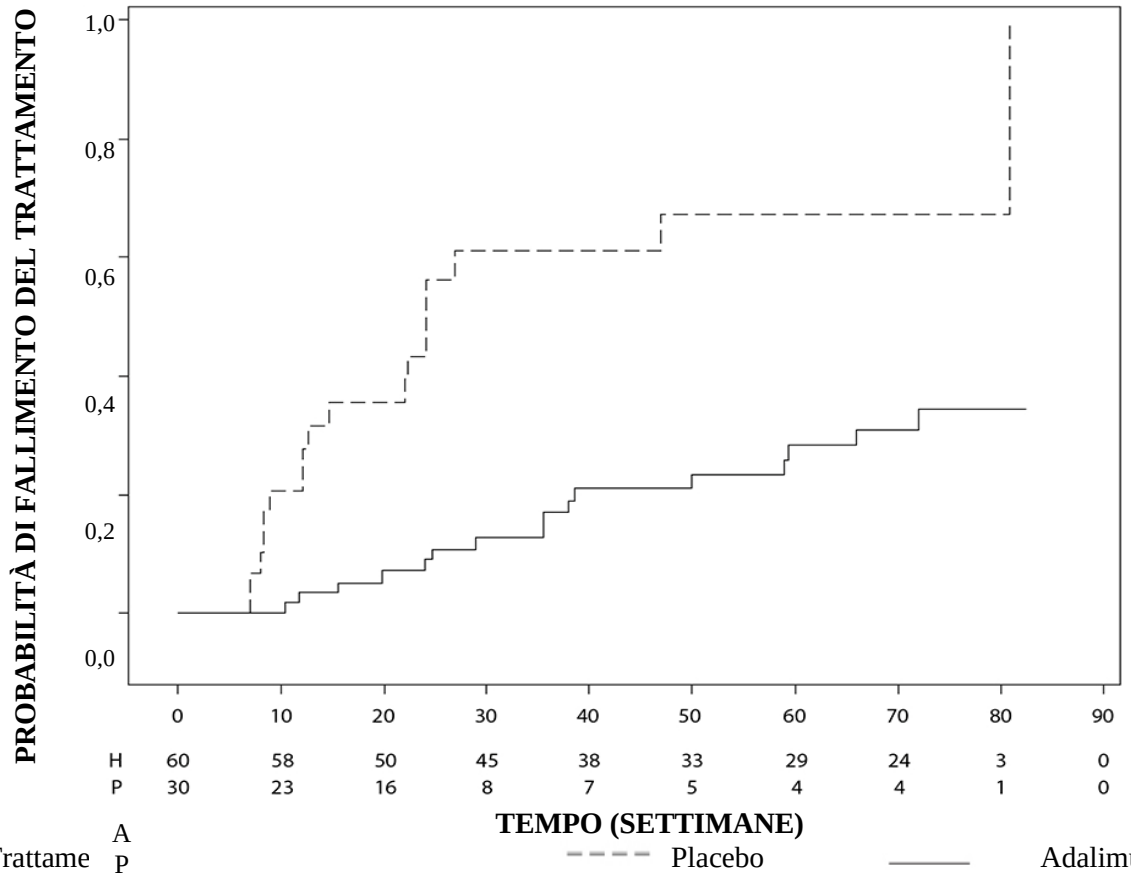
La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 90 pazienti pediatrici dai 2 ai < 18 anni di età con uveite anteriore non infettiva attiva associata ad artrite idiopatica giovanile (JIA) refrattari ad almeno 12 settimane di trattamento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

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

Risposta clinica

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

Figura 2. Curve di Kaplan-Meier del tempo al fallimento del trattamento nello studio sull'uveite pediatrica



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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

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

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

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

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

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

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

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

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi (±SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 9,5±5,6 μg/mL per il gruppo a Dose Standard e 3,5±2,2 μg/mL per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano 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) e 6,7±3,5 μg/mL (20/10 mg, a settimana).

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

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

Nei pazienti adulti affetti da uveite, una dose di carico di 80 mg di adalimumab alla settimana 0 seguita da 40 mg di adalimumab a settimane alterne a partire dalla settimana 1 ha determinato concentrazioni medie allo

stato stazionario di circa 8-10 μg/ml.

L'esposizione ad adalimumab nei pazienti pediatrici con uveite è stata predetta usando modelli e simulazione farmacocinetici 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 farmacocinetici e farmacocinetici/ farmacodinamici 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 adolescenti con HS e pazienti pediatrici ≥ 40 kg con MC e CU).

Rapporto esposizione-risposta nella popolazione pediatrica

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

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

Eliminazione

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

Compromissione epatica o renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Sodio acetato triidrato
Glicina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una singola siringa pre-riempita o penna pre-riempita di Yuflyma può essere conservata a temperature fino a un massimo di 25°C per un periodo di non oltre 31 giorni. La siringa o penna pre-riempita deve essere protetta dalla luce e gettata se non usata durante il periodo dei 31 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita (vetro tipo I) con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:
- 1 siringa pre-riempita (0,8 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcol.

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

La siringa è di vetro tipo I con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:
- 1 siringa pre-riempita (0,8 mL di soluzione sterile) con dispositivo di sicurezza per l'ago e 2 tamponi imbevuti di alcol.

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita pronta per l'utilizzo da parte del paziente, contenente una siringa pre-riempita. La siringa all'interno della penna è di vetro tipo I con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:
- 1 penna pre-riempita (0,8 mL di soluzione sterile), con 2 tamponi imbevuti di alcol.

- 3 penne pre-riempite (0,8 mL di soluzione sterile), con 4 tamponi imbevuti di alcol.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita

EU/1/20/1513/015
EU/1/20/1513/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuflyma 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yuflyma 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezione)

Soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a tendente al marrone chiaro-giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite idiopatica giovanile

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

Yuflyma in associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, nei pazienti dai 2 anni di età, che hanno avuto una risposta inadeguata ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARD). Yuflyma 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

Yuflyma 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).

Psoriasi a placche pediatrica

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

Yuflyma 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 immunomodulatore, o che sono intolleranti o hanno controindicazioni a tali terapie.

Uveite pediatrica

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

Dopo adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione di Yuflyma, 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 Yuflyma, 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 di età

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

Tabella 1 Dose di Yuflyma 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. Il proseguimento della terapia deve essere attentamente valutato nei pazienti che non rispondono in modo soddisfacente entro tale periodo.

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

Yuflyma può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Artrite associata ad entesite

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

Tabella 2 Dose di Yuflyma 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 in pazienti di età inferiore ai 6 anni con artrite associata ad entesite.

Yuflyma può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle necessità di trattamento individuali.

Psoriasi a placche pediatrica

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

Tabella 3. Dose di Yuflyma 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 deve essere attentamente valutato in pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

Laddove sia indicato il ri-trattamento con adalimumab, 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 ai 4 anni per questa indicazione.

Yuflyma può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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

Tabella 4 Dose di adalimumab 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 potrebbe 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 potrebbe 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

I 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 ai 6 anni per questa indicazione.

Yuflyma può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Uveite pediatrica

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

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

Tabella 5. Dose di Yuflyma 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 Yuflyma, 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 adalimumab nei bambini di età inferiore ai 2 anni per questa indicazione.

Si raccomanda che i benefici e i rischi del trattamento continuato a lungo termine siano valutati annualmente

(vedere paragrafo 5.1).

Yuflyma può essere disponibile in altri dosaggi e/o presentazioni a seconda delle necessità individuali di trattamento.

Compromissione renale e/o epatica

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

Modo di somministrazione

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

Yuflyma è disponibile in altri dosaggi e presentazioni.

4.3 Controindicazioni

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

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

Insufficienza cardiaca da moderata a severa (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 e 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 Yuflyma. Poichè l'eliminazione di adalimumab può richiedere fino a quattro mesi, il controllo deve essere continuato durante tale periodo.

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

I pazienti che sviluppano una nuova infezione durante la terapia con Yuflyma devono essere attentamente seguiti ed essere sottoposti ad una valutazione diagnostica completa. In caso di insorgenza di una nuova infezione grave o di sepsi, la somministrazione di Yuflyma 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 Yuflyma in pazienti con storia di infezioni recidivanti o con patologie concomitanti che possano predisporre i pazienti alle infezioni, incluso l'uso concomitante di farmaci immunosoppressivi.

Gravi infezioni

Sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa sepsi, causate da batteri, micobatteri, funghi invasivi, parassiti, virus o altre infezioni opportunistiche, quali listeriosi, legionellosi e pneumocistosi in pazienti trattati con 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 Yuflyma, 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 terapie immunosoppressive precedenti e/o concomitanti. 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 Yuflyma non deve essere iniziata (vedere paragrafo 4.3).

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

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

In caso di diagnosi positiva di tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti devono 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 (ad es. antigene di superficie positivo) sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B. Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con Yuflyma, 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 Yuflyma 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 in associazione a terapia con antagonisti del TNF, al fine di evitare la riattivazione del virus dell'epatite B. Nei pazienti che sviluppano una riattivazione del virus dell'epatite B, la somministrazione di Yuflyma deve essere interrotta e deve essere istituita un'efficace terapia anti-virale accompagnata da un adeguato trattamento di supporto.

Eventi neurologici

I farmaci anti-TNF, compreso adalimumab, sono stati correlati, in rari casi, con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barrè. Deve essere usata cautela nell'uso di Yuflyma in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico pregresse o di recente insorgenza; deve essere presa in considerazione l'interruzione di Yuflyma nel caso in cui si sviluppi una qualsiasi di queste patologie. Sussiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. La valutazione neurologica deve essere effettuata sui pazienti con uveite intermedia non infettiva prima di iniziare la terapia con Yuflyma 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 Yuflyma 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 che ricevevano 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 rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide con malattia infiammatoria, gravemente attiva e di lunga durata, che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere il possibile rischio di sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

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

Nei pazienti trattati con adalimumab sono stati osservati rari casi postmarketing di linfoma epatosplenico a cellule T. Questo raro tipo di linfoma a cellule T ha un decorso clinico molto aggressivo ed è spesso fatale. Alcuni di questi casi di linfoma epatosplenico a cellule T si sono manifestati in giovani pazienti adulti trattati con adalimumab e sottoposti a terapia concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. Deve essere attentamente considerato il rischio potenziale derivante dall'associazione di azatioprina o 6-mercaptopurina e Yuflyma. Nei pazienti trattati con Yuflyma 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 Yuflyma in questa tipologia di pazienti deve essere considerato con ulteriore cautela (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

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

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

carico del sistema emopoietico confermate, si deve prendere in considerazione la necessità di interrompere la terapia a base di Yuflyma.

Vaccinazioni

Sono state osservate risposte anticorpali simili al vaccino standard 23-valente pneumococcico ed al vaccino trivalente per il virus dell'influenza 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 Yuflyma si raccomanda, se possibile, di attuare il programma di vaccinazioni previsto, in ottemperanza alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni.

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

Processi autoimmuni

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

Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF

Nel corso di studi clinici condotti sulla terapia di associazione con anakinra ed un altro farmaco anti-TNF, etanercept, sono state osservate infezioni gravi senza alcun beneficio clinico rispetto ad etanercept in monoterapia. Considerata la tipologia degli eventi avversi osservati con l'associazione di anakinra ed etanercept, potrebbero manifestarsi effetti indesiderati simili in seguito all'associazione di anakinra ed un altro farmaco anti-TNF. Pertanto, l'associazione di 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).

Intervento chirurgico

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 Yuflyma, 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. Deve essere prestata particolare attenzione nel trattamento dei pazienti anziani per il rischio di infezione.

Popolazione pediatrica

Vedere Vaccinazioni sopra.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose di 0,2 mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

L'associazione di adalimumab e anakinra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 "Somministrazione concomitante di DMARD biologici o antagonisti del TNF").

L'associazione di adalimumab 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 Yuflyma.

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 basale) era 1,10 (95% IC 0,45-2,73) per AR e MC combinate. Tra le donne trattate con adalimumab e quelle non trattate non ci sono state evidenti differenze negli endpoint secondari come aborti spontanei, difetti minori alla nascita, parto pretermine, dimensione del neonato e infezioni gravi o opportunistiche e non sono stati riportati casi di nati morti o tumori maligni. L'interpretazione dei dati può essere influenzata dalle limitazioni metodologiche dello studio, compresi la piccola dimensione del campione e il disegno non randomizzato.

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

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

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

Yuflyma può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di Yuflyma si possono verificare vertigini e compromissione della vista (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

o un comparatore attivo durante il periodo di controllo.

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

Tabella 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 (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente. 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 (incluse sepsi, candidiasi e influenza), infezioni intestinali (compresa gastroenterite virale), infezioni della pelle e dei tessuti molli (tra cui paronichia, cellulite, impetigine, fascite necrotizzante ed herpes zoster), infezioni dell'orecchio,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		infezioni del cavo orale (tra cui herpes labiali, herpes orale ed infezioni dentali), infezioni dell'apparato riproduttivo (tra cui infezione vulvovaginale micotica), infezioni delle vie urinarie (tra cui pielonefrite), infezioni fungine, infezioni articolari
	Non comune	Infezioni neurologiche (tra cui meningite virale), infezioni opportunistiche e tubercolosi (tra cui coccidioidomicosi, istoplasmosi e infezioni da mycobacterium avium complex), infezioni batteriche, infezioni oculari, diverticolite[1)]
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*	Comune	Tumore cutaneo escluso il melanoma (tra cui carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose), neoplasia benigna
	Non comune	Linfoma**, tumori solidi (tra cui carcinoma mammario, neoplasia polmonare e neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raro	Leucemia[1)]
	Non nota	Linfoma epatosplenico a cellule T[1)], carcinoma a cellule di Merkel (carcinoma neuroendocrino della pelle)[1)], sarcoma di Kaposi
Patologie del sistema emolinfopoietico*	Molto comune	Leucopenia (tra cui neutropenia e agranulocitosi), anemia
	Comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Porpora trombocitopenica idiopatica
	Raro	Pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	Ipersensibilità, allergie (tra cui allergia stagionale)
	Non comune	Sarcoidosi[1)], vasculite
	Raro	Anafilassi[1)]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Lipidi aumentati
	Comune	Ipokaliemia, acido urico aumentato, sodio ematico anormale, ipocalcemia, iperglicemia, ipofosfatemia, disidratazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi dell'umore (tra cui depressione), ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Parestesia (tra cui ipoestesia), emicrania, compressione di radice nervosa
	Non comune	Accidente cerebrovascolare[1)], tremore, neuropatia
	Raro	Sclerosi multipla, disturbi demielinizzanti (ad es., neurite ottica, sindrome di Guillain-Barré)[1)]
Patologie dell'occhio	Comune	Compromissione della visione, congiuntivite, blefarite, tumefazione degli occhi
	Non comune	Diplopia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
	Non comune	Sordità, tinnito
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia
	Non comune	Infarto del miocardio[1)], aritmia, insufficienza cardiaca congestizia
	Raro	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione, vampate, ematoma
	Non comune	Aneurisma aortico, occlusione vascolare arteriosa, tromboflebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Asma, dispnea, tosse
	Non comune	Embolia polmonare[1)], malattia polmonare interstiziale, 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 sicca
	Non comune	Pancreatite,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		disfagia, edema della faccia
	Raro	Perforazione intestinale[1)]
Patologie epatobiliari*	Molto comune	Enzimi epatici elevati
	Non comune	Colecistite e colelitiasi, steatosi epatica, aumento della bilirubina
	Raro	Epatite, riattivazione dell'epatite B[1)], epatite autoimmune[1)]
	Non nota	Insufficienza epatica[1)]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea (compresa eruzione esfoliativa)
	Comune	Peggioramento o nuova insorgenza di psoriasi (tra cui psoriasi pustolosa palmoplantare)[1)], orticaria, lividi (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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Spasmi muscolari (tra cui aumento della creatinfosfochinasi ematica)
	Non comune	Rabdomiolisi, lupus eritematoso sistemico
	Raro	Sindrome simile al lupus[1)]
Patologie renali e urinarie	Comune	Compromissione renale, ematuria
	Non comune	Nicturia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Molto comune	Reazione al sito di iniezione (tra cui eritema al sito di iniezione)
	Comune	Dolore toracico, edema, piressia[1)]
	Non comune	Infiammazione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Esami diagnostici*	Comune	Disturbi della coagulazione e disturbi emorragici (tra cui prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata), positività ai test per autoanticorpi (tra cui anticorpi anti-DNA a doppia catena), aumento della lattato deidrogenasi ematica
	Non nota	Aumento di peso[2)]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Compromissione della guarigione delle ferite

* sono presenti ulteriori informazioni contenute nei paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8
** tra cui studi di estensione in aperto
[1)] tra cui dati provenienti da segnalazioni spontanee
[2)] La variazione ponderale media rispetto al basale per adalimumab era compresa tra 0,3 kg e 1,0 kg per le indicazioni per adulti rispetto a (meno) - 0,4 kg e 0,4 kg per il placebo nell'arco di un periodo di trattamento di 4-6 mesi. È stato osservato anche un aumento di peso di 5-6 kg in studi di estensione a lungo termine con esposizioni medie di circa 1-2 anni in assenza di un gruppo di controllo, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Crohn e colite ulcerosa. Il meccanismo alla base di questo effetto non è chiaro, ma potrebbe essere associato all'effetto antinfiammatorio di adalimumab.

Uveite

Il profilo di sicurezza di adalimumab utilizzato a settimane alterne nei pazienti con uverite è stato coerente con il profilo di sicurezza noto di adalimumab.

Descrizione di 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 tumefazione), rispetto al 7,2% dei pazienti trattati con placebo o con controllo attivo. Le reazioni nel sito d'iniezione non hanno richiesto generalmente la sospensione del medicinale.

Infezioni

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

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

Nel corso degli studi controllati e in aperto condotti con adalimumab su adulti e bambini, sono state segnalate infezioni di grave entità (anche infezioni fatali, verificatesi solo raramente), che hanno incluso segnalazioni di casi di tubercolosi (anche con localizzazioni miliari ed extra-polmonari) e infezioni opportunistiche invasive (per esempio, da istoplasmosi disseminata o extrapolmonare, blastomicosi, coccidioidomicosi, pneumocistosi, candidiasi, 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 SA, artrite psoriasica, psoriasi, idrosadenite suppurativa, malattia di Crohn, colite ulcerosa e uveite, sono state osservate neoplasie, oltre a linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico con un tasso (95% di intervallo di confidenza) di 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 anni-paziente in 5.291 pazienti trattati con adalimumab *rispetto a* un tasso di 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 anni-paziente in 3.444 pazienti controllo (la durata mediana del trattamento è stata 4,0 mesi per i pazienti trattati con adalimumab e 3,8 mesi per i pazienti controllo). Il tasso (95% di intervallo di confidenza) dei carcinomi cutanei non melanotici è stato di 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 anni-paziente nei pazienti trattati con adalimumab e 3,2 (1,3;7,6) per 1.000 anni-paziente nei pazienti controllo. Di questi carcinomi cutanei, i 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 combinate parti controllate di questi studi e studi di estensione in aperto sia in corso che completati con una durata mediana di circa 3,3 anni includendo 6.427 pazienti e più di 26.439 anni-paziente di terapia, il tasso di neoplasie osservate, a parte linfoma e carcinoma cutaneo non melanotico, è di circa 8,5 per 1.000 anni-paziente. Il tasso osservato di carcinoma cutaneo non melanotico è di circa 9,6 per 1.000 anni-paziente e il tasso osservato di linfomi è di circa 1,3 per 1.000 anni-paziente.

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

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

Autoanticorpi

Nel corso degli studi I-V condotti sull'artrite reumatoide, sono stati analizzati, a vari intervalli temporali, i campioni sierici dei pazienti per la valutazione degli autoanticorpi. In questi studi, l'11,9% dei pazienti trattati con adalimumab e l'8,1% dei pazienti trattati con placebo e con controllo attivo, che presentavano valori negativi di anticorpi antinucleo al basale, ha presentato valori positivi alla 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'insorgenza di una sindrome simile al lupus. I pazienti sono migliorati dopo la sospensione della terapia. Nessun paziente ha sviluppato una nefrite da lupus o sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Eventi epato-biliari

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

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

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

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

Negli studi clinici controllati di Fase 3 di 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 l'ULN.

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 l'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 ALT erano asintomatici e nella maggior parte dei casi gli innalzamenti erano transitori e si sono risolti nel corso del trattamento. Tuttavia, in pazienti trattati con adalimumab, sono stati riportati anche casi post-marketing di insufficienza epatica come pure di disordini epatici meno severi che possono precedere l'insufficienza epatica, come l'epatite, inclusa l'epatite autoimmune.

<u>Trattamento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina</u>

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

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

Effetti farmacodinamici

Dopo trattamento con adalimumab, si è osservata una rapida diminuzione delle proteine di fase acuta, indici di infiammazione (proteina C reattiva -PCR e 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 ematologici dell'infiammazione cronica.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide dell'adulto

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

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

Lo studio AR I è stato condotto su 271 pazienti di età ≥ 18 anni, affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, refrattari ad almeno un farmaco DMARD e con risposta inadeguata al metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg (10 mg se intolleranti al metotressato) a settimana e la cui dose di metotressato è rimasta costante a 10-25 mg a settimana. 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 affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, di età ≥ 18 anni, con insufficiente risposta ad almeno un farmaco DMARD. Sono state somministrate dosi di 20 o 40 mg di adalimumab tramite 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 con artrite reumatoide attiva di grado da moderato a severo, di età ≥ 18 anni di età, con inadeguata risposta alla terapia con metotressato a dosaggi compresi tra 12,5 e 25 mg, o intolleranti a 10 mg di metotressato ogni settimana. In questo studio sono stati costituiti 3 gruppi. Il primo ha ricevuto iniezioni di placebo ogni settimana per 52 settimane. Il secondo ha ricevuto 20 mg di adalimumab a settimana per 52 settimane, mentre il terzo ha ricevuto 40 mg di adalimumab ogni due settimane e iniezioni di placebo a settimane alterne. Al completamento delle prime 52 settimane, 457 pazienti sono stati arruolati in una fase di estensione in aperto in cui adalimumab/MTX è stato somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne fino a 10 anni.

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

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

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

Risposta ACR

Le percentuali di pazienti trattati con 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.

Tabella 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/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo MTX[c] n=200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=207
ACR 20						
6 mesi	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 mesi	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mesi	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mesi	NA	NA	NA	NA	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 e del dolore da parte del medico e del paziente, indice di disabilità (HAQ) e i valori di PCR (mg/dL) sono migliorati a 24 o 26 settimane rispetto al placebo. Nello studio AR III, tali miglioramenti si sono mantenuti nell'arco di 52 settimane.

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

Nello studio AR IV, la risposta ACR 20 di pazienti trattati con adalimumab, in associazione con la terapia convenzionale, è stata migliore in misura statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo associato a terapia convenzionale (p < 0,001).

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

Nello studio AR V, nei pazienti con artrite reumatoide precoce che non erano mai stati precedentemente trattati con metotressato, la terapia di associazione 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 8).

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

Risposta	MTX n=257	Adalimumab n=274	Adalimumab/MTX n=268	Valore p[a]	Valore p[b]	Valore p[c]
ACR 20						
Settimana 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Settimana 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Settimana 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Settimana 104	42,8%	36,9%	59.0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Settimana 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Settimana 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

Nella fase di estensione in aperto dello studio AR V, il tasso di risposta ACR è stato mantenuto nei pazienti seguiti 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 radiografica

Nello studio AR III, in cui i pazienti trattati con adalimumab avevano una durata media di artrite reumatoide 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). 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 9).

Nell'estensione in aperto dello studio AR III, la riduzione del tasso di progressione del danno strutturale è stata mantenuta per 8 e 10 anni in un sottogruppo di pazienti. A 8 anni, 81 pazienti su 207 originariamente trattati con 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 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
Punteggio JSN[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] metotressato

[b] Intervallo di confidenza del 95% per le differenze nelle variazioni degli indici tra metotressato e adalimumab.

[c] Basato sull'analisi a ranghi

[d]Joint Space Narrowing (riduzione della rima articolare)

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

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

	MTX n=257 (95% d'intervallo di confidenza)	Adalimumab n=274 (95% d'intervallo di confidenza)	Adalimumab/MTX n=268 (95% d'intervallo di confidenza)	Valore p[a]	Valore p[b]	Valore p[c]
Indice totale di Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Indice di erosione	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4; 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Indice JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Dopo 52 settimane e 104 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti in cui non si è avuta progressione (variazione rispetto al valore basale dell'indice totale di Sharp modificato ≤ 0,5) è stata significativamente maggiore con la terapia associata adalimumab/metotressato (rispettivamente 63,8% e 61,2%) rispetto alla monoterapia con metotressato (rispettivamente 37,4% e 33,5%, p < 0,001) e 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 correlata allo stato di salute e la funzionalità fisica sono state valutate con l'indice di disabilità ottenuto attraverso il questionario di valutazione dello stato di salute (Health Assessment Questionnaire - HAQ), in quattro studi originali, adeguati e ben controllati, che è stato un endpoint primario prespecificato dello studio AR III alla settimana 52. Tutti gli schemi terapeutici con adalimumab nei quattro studi hanno evidenziato miglioramenti maggiori in misura statisticamente significativa dell'indice di disabilità dell'HAQ tra il valore basale e il 6° mese rispetto al placebo e nello studio AR III il medesimo risultato è stato osservato alla settimana 52. L'analisi dello stato generale di salute, valutato attraverso lo Short Form Health Survey (SF-36) nei quattro studi, supporta queste conclusioni per tutti gli schemi di somministrazione di 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 della stanchezza così come risulta dagli indici della valutazione funzionale relativa al trattamento della patologia cronica (FACIT) è stata riscontrata in tutti i tre studi in cui è stata valutata (studi AR I, III, IV).

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

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

Psoriasi

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state studiate nei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche (BSA coinvolta ≥ 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 arruolati negli 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 alla mano e/o al piede, i quali erano candidati alla terapia sistemica in uno studio randomizzato in doppio cieco (studio di fase III sulla psoriasi).

Lo studio I sulla psoriasi (REVEAL) ha valutato 1.212 pazienti entro tre periodi di trattamento. Nel corso del periodo A, ai pazienti è stato somministrato placebo o adalimumab a una dose iniziale di 80 mg, seguita da una dose di 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 ≥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 da "moderato" (53% dei soggetti inclusi) a "severo" (41%) fino a "molto severo" (6%).

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

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 11 e 12).

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

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

Tabella 12
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, 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 o alla scadenza della settimana 52 sia risultato < PASI 50 rispetto al valore basale con un aumento minimo di 6 punti del punteggio PASI relativo alla settimana 33). Tra i pazienti in cui si è verificata la “perdita di risposta adeguata” dopo la ri-randomizzazione per ricevere placebo, e che sono stati successivamente arruolati nello studio d’estensione in aperto, il 38% (25/66) ed il 55% (36/66) sono riusciti ad ottenere una risposta PASI 75 rispettivamente dopo 12 e 24 settimane di ri-trattamento.

Durante lo studio I sulla psoriasi, un totale di 233 pazienti tra coloro che 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 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 in aperto (per un totale di 160 settimane).

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

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

In uno studio d’estensione in aperto, tra i pazienti che a causa di risposta PASI inferiore al 50% avevano ricevuto incrementi della dose da 40 mg a settimane alterne alla dose di 40 mg ogni settimana, il 26,4% (92/349) e il 37,8% (132/349) ha ottenuto una risposta PASI 75 alla 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 maggiore in misura statisticamente significativa di pazienti che aveva ricevuto adalimumab, ha ottenuto una risposta PGA corrispondente a remissione totale o pressochè totale della malattia alle mani e/o ai piedi rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo (rispettivamente 30,6% vs. 4,3%, [p = 0,014]).

Lo studio IV sulla psoriasi ha paragonato l’efficacia e la sicurezza di adalimumab rispetto al placebo in 217 pazienti adulti affetti da psoriasi ungueale da moderata a severa. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 80 mg di adalimumab seguita da 40 mg a settimane alterne (a partire da una settimana dopo la dose iniziale) o di placebo per 26 settimane seguita da un trattamento in aperto con adalimumab per altre 26

settimane. Le valutazioni della psoriasi ungueale comprendevano il Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), il Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) e il Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (vedere Tabella 13). Il trattamento con adalimumab ha dimostrato un beneficio terapeutico nei pazienti affetti da psoriasi ungueale con coinvolgimento cutaneo di grado variabile (BSA ≥ 10% (60% dei pazienti) e BSA< 10% e ≥ 5% (40% dei pazienti)).

Tabella 13
Risultati di efficacia dello Studio Ps IV alle settimane 16, 26 e 52

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

Malattia di Crohn negli adulti

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in oltre 1.500 pazienti affetti da malattia di Crohn, da moderatamente a severamente 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 di 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 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, e il gruppo trattato con 40 mg alla settimana 0 e 20 mg alla settimana 2. Nello studio CD II, 325 pazienti che avevano perso la risposta o si sono rivelati intolleranti ad infliximab sono stati randomizzati per ricevere160 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-responder primari sono stati esclusi dagli studi e, di conseguenza, questi pazienti non sono stati sottoposti ad ulteriori valutazioni.

Il mantenimento della remissione clinica è stato valutato nello studio CD III (CHARM). Nello studio CD III, 854 pazienti hanno ricevuto in aperto 80 mg di 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 (diminuzione dell'indice CDAI ≥ 70) alla settimana 4 sono stati stratificati ed analizzati

separatamente da coloro che non hanno manifestato una risposta clinica alla settimana 4. È stata consentita una riduzione graduale della dose di corticosteroidi dopo la settimana 8.

Le percentuali relative all'induzione della remissione e della risposta clinica dello studio CD I e dello studio CD II sono riportate nella Tabella 14.

Tabella 14
Induzione della remissione e della risposta clinica (percentuale di pazienti)

	Studio CD I: pazienti mai trattati con Infliximab			**Studio CD II: Pazienti precedentemente trattati con Infliximab**	
	Placebo N=74	**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 rispetto a placebo

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

Nello studio CD III, alla settimana 4, il 58% (499/854) dei pazienti ha manifestato una risposta clinica ed è stato valutato nell'analisi primaria. Tra i pazienti che hanno manifestato una risposta clinica alla settimana 4, il 48% era stato esposto precedentemente a terapia con altri farmaci antagonisti del TNF. Le percentuali relative al mantenimento della remissione e della risposta clinica sono riportate nella Tabella 15. I risultati relativi alla remissione clinica sono rimasti relativamente costanti a prescindere dall'esposizione precedente a farmaci anti-TNF.

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

Tabella 15
Mantenimento della remissione e della risposta clinica (percentuale di pazienti)

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

Pazienti in remissione senza trattamento steroideo per ≥ 90 giorni[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

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

Qualità della vita

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

Uveite dell'adulto

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).

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

Risposta clinica

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

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

Analisi trattamento	N	Fallimento N (%)	Mediana del tempo al fallimento (mesi)	HR[a]	IC al 95% per 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)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NV[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

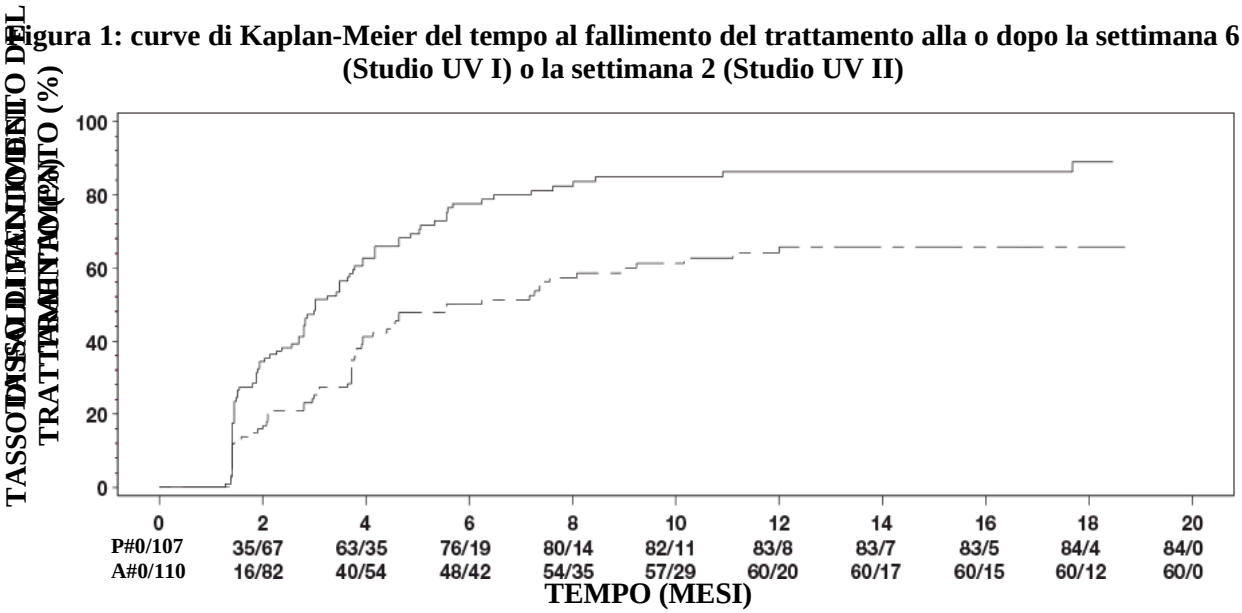
Nota: il fallimento del trattamento alla o dopo la settimana 6 (Studio UV I) oppure alla o dopo la settimana 2 (Studio UV II) è stato contato come evento. Gli abbandoni a causa di motivi diversi dal fallimento del trattamento sono stati censurati al momento dell'abbandono.

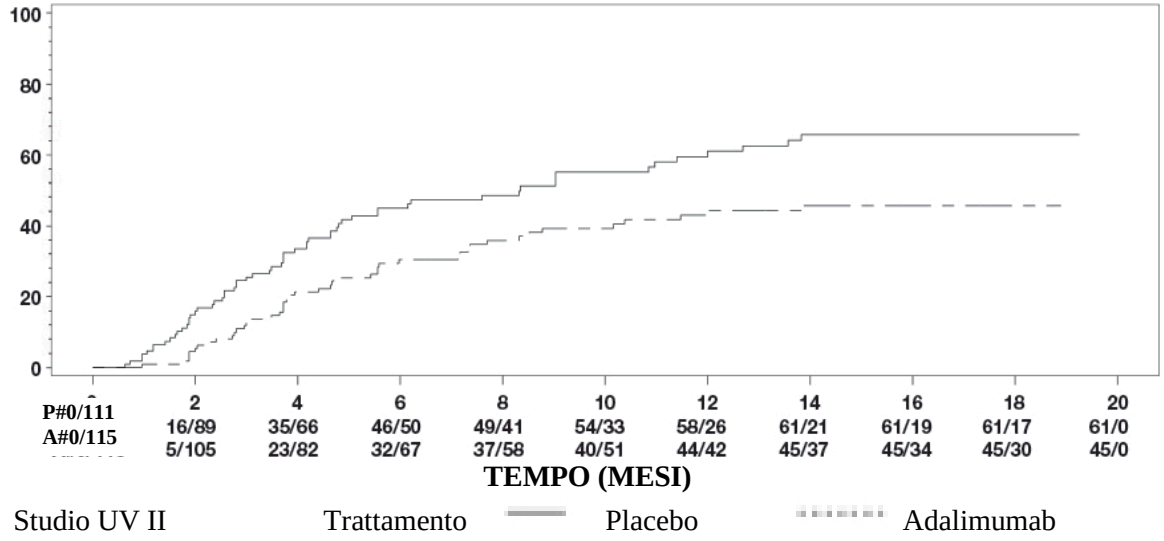
[a] HR di adalimumab rispetto al placebo dalla regressione proporzionale dei rischi con il trattamento come fattore.

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





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

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

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

pazienti che hanno interrotto lo studio, il 18% ha interrotto a causa di eventi avversi, e l'8% a causa di risposta insufficiente al trattamento con adalimumab.

Qualità della vita

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

Immunogenicità

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile (JIA)

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (pJIA)
La sicurezza e l'efficacia di 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 (pJIA). Nel corso della fase di ammissione in aperto (open-label lead in phase = OL LI), i pazienti sono stati stratificati in due gruppi: uno trattato con MTX (metotressato) e l'altro non trattato con MTX. I pazienti ammessi nel braccio non trattato con MTX non erano stati mai trattati prima con MTX oppure avevano sospeso la sua assunzione almeno due settimane prima della somministrazione del farmaco in studio. Ai pazienti sono state somministrate dosi costanti di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o di prednisone (≤ 0,2 mg/kg/die o un massimo di 10 mg/die). Nel corso della fase OL LI, a tutti i pazienti sono stati somministrati 24 mg/m^2 di adalimumab fino ad una dose massima pari a 40 mg, a settimane alterne per 16 settimane. La distribuzione dei pazienti per età e per dose minima, mediana e massima somministrata nel corso della fase OL LI è riportata nella Tabella 17.

Tabella 17
Distribuzione dei pazienti per età e dose di adalimumab somministrata nel corso della fase OL LI

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

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

Tabella 18
Risposta PedACR30 nel corso dello studio JIA

Braccio	**MTX**	**Senza MTX**
Fase		
OL-LI 16° settimana		
Risposta PedACR 30	94,1% (80/85)	74,4% (64/86)

(n/N)				
Risultati di efficacia				
Doppio cieco 32° settimana	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Riacutizzazione della malattia alla fine delle 32 settimane[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Tempo medio alla riacutizzazione della malattia	> 32 settimane	20 settimane	> 32 settimane	14 settimane

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

Le risposte complessive sono risultate generalmente migliori e meno pazienti hanno sviluppato anticorpi quando sono stati trattati con la terapia di associazione adalimumab e MTX rispetto al trattamento con adalimumab somministrato in monoterapia. Prendendo in considerazione tali risultati, Yuflyma è raccomandato in associazione a 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 età o più e peso < 15 kg) con artrite idiopatica giovanile poliarticolare da moderatamente a severamente attiva. I pazienti hanno ricevuto 24 mg/m^2 di superficie corporea (BSA) di adalimumab fino a un massimo di 20 mg a settimane alterne come singola dose tramite iniezione sottocutanea per almeno 24 settimane. Durante lo studio la maggior parte dei soggetti faceva un uso concomitante di MTX, con alcuni soggetti che riportavano l'uso di corticosteroidi o antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Artrite associata ad entesite

La sicurezza e l'efficacia di adalimumab sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco in 46 pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni di età) con entesite associata ad artrite di grado moderato. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o 24 mg/m^2 di superficie corporea (BSA) di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg, o placebo a settimane alterne per 12 settimane. Il periodo in doppio cieco è stato seguito da un periodo di studio in aperto (OL), durante il quale i pazienti hanno ricevuto 24 mg/m^2 di superficie corporea di adalimumab, fino ad un massimo di 40 mg per via sottocutanea a settimane alterne, per altre 192 settimane. L'endpoint primario era la variazione percentuale nel numero di

articolazioni con artrite attiva dal valore al basale a quello alla settimana 12 (tumefazione non dovuta 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 negli endpoint secondari, come il numero di siti di entesite, la conta delle articolazioni dolenti (TJC), la conta delle articolazioni tumefatte (SJC), la risposta ACR 50 Pediatrica e la risposta ACR 70 Pediatrica.

Psoriasi a placche pediatrica

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

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

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

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

I pazienti che hanno ottenuto una risposta PASI 75 e un PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima hanno interrotto il trattamento per un massimo di 36 settimane, e sono stati monitorati per la perdita del controllo della malattia (ovvero, un peggioramento della risposta PGA di almeno 2 gradi). I pazienti sono stati quindi ritrattati con adalimumab 0,8 mg/kg a settimane alterne per ulteriori 16 settimane, e le percentuali di risposta osservate durante il ritrattamento erano simili a quelle osservate durante il precedente periodo in doppio cieco: risposta PASI 75 del 78,9% (15 soggetti su 19) e PGA corrispondente a remissione totale della malattia o a persistenza di malattia minima del 52,6% (10 soggetti su 19).

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

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

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 malattia di Crohn (MC) di grado da moderato a severo definita da un punteggio dell'Indice di Attività della

Malattia di Crohn Pediatrica (Paediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) > 30. I soggetti dovevano aver fallito la terapia convenzionale (incluso un corticosteroide e/o un immunomodulatore) per MC. I soggetti, inoltre, potevano aver precedentemente perso la risposta o essere stati intolleranti ad infliximab.

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

Alla settimana 4, in base al loro peso corporeo, i soggetti sono stati randomizzati 1:1 o nel regime di mantenimento a Bassa Dose o in quello a Dose Standard, come mostrato nella Tabella 20.

Tabella 20 Regime di mantenimento

Peso del paziente	**Dose bassa**	**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 21. Le percentuali di interruzione dei corticosteroidi o degli immunomodulatori sono riportate nella Tabella 22.

Tabella 21
Studio della Malattia di Crohn Pediatrica
PCDAI di Remissione e di Risposta Clinica

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

* confronto valore p per Dose Standard versus Bassa Dose.

Tabella 22
Studio della Malattia di Crohn Pediatrica
Interruzione dei corticosteroidi o immunomodulatori e remissione della fistola

	Dose standard 40/20 mg a settimane alterne	**Dose bassa 20/10 mg a settimane alterne**	**Valore p[1]**
Corticosteroidi interrotti	**N= 33**	**N=38**	
Settimana 26	84,8%	65,8%	0,066
Settimana 52	69,7%	60,5%	0,420
Interruzione degli immunomodulatori[2]	**N=60**	**N=57**	
Settimana 52	30,0%	29,8%	0,983
Remissione della fistola[3]	**N=15**	**N=21**	

Settimana 26	46,7%	38,1%	0,608
Settimana 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] confronto valore p per Dose Standard versus Bassa Dose.
[2] la terapia immunosoppressiva poteva essere interrotta solo alla o dopo la Settimana 26 a discrezione dello sperimentatore se il soggetto aveva raggiunto il criterio della risposta clinica
[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.

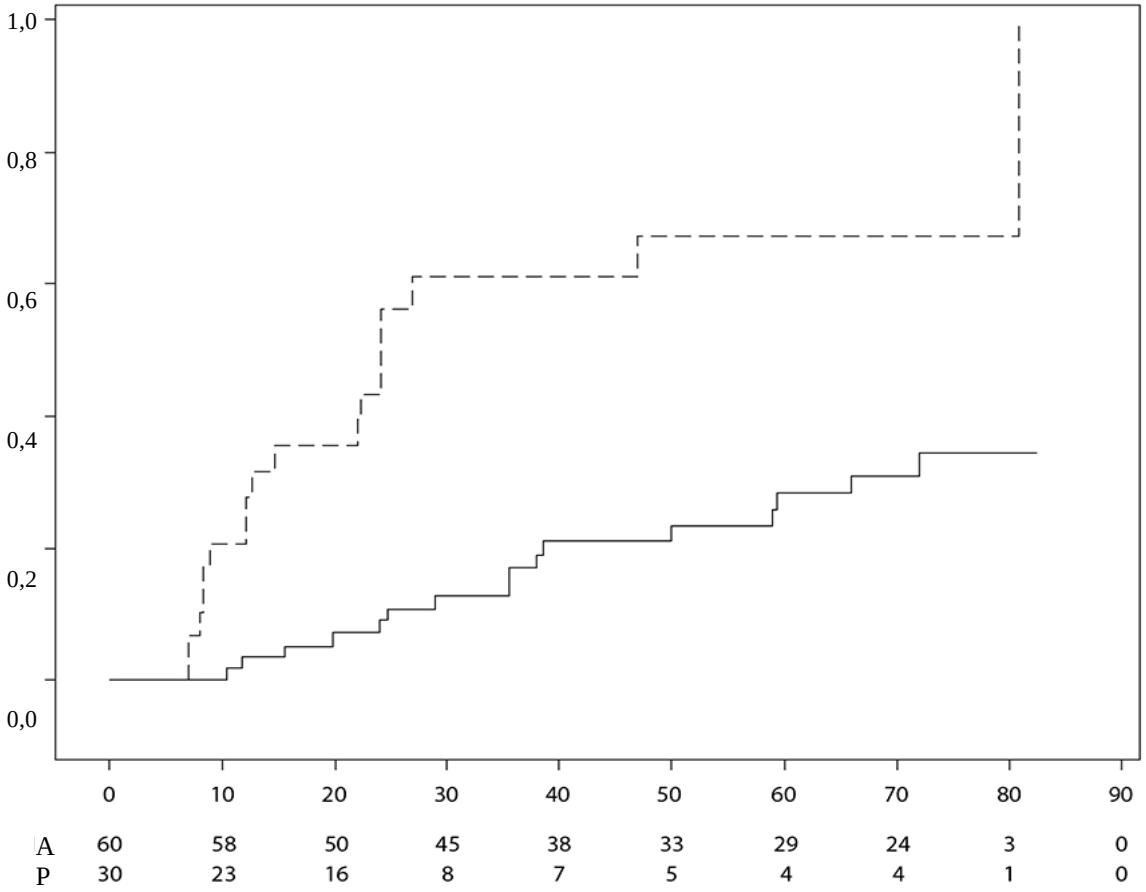
Uveite pediatrica

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

Risposta clinica

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

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



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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

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

Nei pazienti affetti da artrite giovanile poliarticolare idiopatica che avevano da 2 a 4 anni di età (inclusi pazienti di 4 anni di età) e di peso < 15 kg trattati con adalimumab alla dose di 24 mg/m^2, la mediadelle concentrazioni sieriche minime di adalimumab allo stato stazionario è stata 6,0 ± 6,1 µg/mL (101% CV) per adalimumab senza terapia concomitante con metotressato e 7,9 ± 5,6 µg/mL (71,2% CV) con terapia concomitante con metotressato.

A seguito della somministrazione sottocutanea di 24 mg/m^2 (massimo 40 mg), a settimane alterne a pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni con artrite associata ad entesite, le concentrazioni sieriche medie minime di adalimumab allo stato stazionario (valori misurati alla settimana 24) sono state di 8,8 ± 6,6 µg/mL per adalimumab senza l'uso concomitante di metotressato e di 11,8 ± 4,3 µg/mL in co-somministrazione con metotressato.

Dopo la somministrazione di 0,8 mg/kg (massimo 40 mg) per via sottocutanea a settimane alterne nei pazienti pediatrici con psoriasi cronica a placche, la concentrazione media (±SD) minima di adalimumab allo stato stazionario era circa 7,4 ± 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 (±SD) dei livelli minimi di adalimumab raggiunte alla settimana 4 erano 15,7±6,6 μg/mL per i pazienti ≥ 40 kg (160/80 mg) e 10,6±6,1 μg/mL per i pazienti < 40 kg (80/40 mg).

Per i pazienti che rimanevano nella loro terapia randomizzata, le concentrazioni medie dei livelli minimi (±SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 9,5±5,6 μg/mL per il gruppo a Dose Standard e 3,5±2,2 μg/mL per il gruppo a Bassa Dose. Le concentrazioni medie dei livelli minimi erano mantenute nei pazienti che continuavano a ricevere il trattamento di adalimumab a settimane alterne per 52 settimane. Per i pazienti che aumentavano la dose da un regime a settimane alterne a uno settimanale, le concentrazioni sieriche medie (±SD) di adalimumab alla settimana 52 erano 15,3±11,4μg/mL (40/20 mg, a settimana) e 6,7±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 farmacocinetici di popolazione basati sulla farmacocinetica cross-indicazione in altri pazienti pediatrici (psoriasi pediatrica, artrite idiopatica giovanile, malattia di Crohn pediatrica e artrite associata ad entesite). Non sono disponibili dati sull'esposizione clinica relativi all'uso di una dose di carico nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Le esposizioni previste indicano che in assenza di metotressato una dose di carico potrebbe causare un aumento iniziale dell'esposizione sistemica.

Rapporto esposizione-risposta nella popolazione pediatrica

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

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

In seguito a somministrazione sottocutanea di 40 mg di adalimumab ogni due settimane in pazienti adulti con artrite reumatoide (AR) le concentrazioni minime allo stato stazionario sono state in media di circa 5

μg/mL (senza terapia concomitante con metotressato) e 8-9 μg/mL (in associazione con metotressato). I livelli sierici minimi di adalimumab allo stato stazionario a seguito di dosaggi sottocutanei da 20, 40 e 80 mg ogni 2 settimane e settimanalmente sono aumentati approssimativamente in maniera pressoché dose-dipendente.

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

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 minimi allo stato stazionario di circa 7 μg/mL nei pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto una dose di mantenimento di 40 mg di adalimumab ogni due settimane.

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

Dal modello e dalla simulazione farmacocinetici e farmacocinetici/ farmacodinamici 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 adolescenti con HS e pazienti pediatrici ≥ 40 kg con MC e CU).

Eliminazione

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

Compromissione epatica o renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Sodio acetato triidrato
Glicina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una singola siringa pre-riempita di Yuflyma può essere conservata a temperature fino a un massimo di 25°C per un periodo di non oltre 31 giorni. La siringa deve essere protetta dalla luce e gettata se non usata durante il periodo dei 31 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Yuflyma 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita (vetro tipo I) con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un ago con cappuccio (elastomero termoplastico).

Confezioni:
- 1 siringa pre-riempita (0,2 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcol.
- 2 siringhe pre-riempite (0,2 mL di soluzione sterile), con 2 tamponi imbevuti di alcol.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Yuflyma 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita

EU/1/20/1513/017

EU/1/20/1513/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Repubblica di Corea

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

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spagna

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Yuflyma in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto ed il formato del programma educazionale, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma. Il programma educazionale è costituito da una Scheda Promemoria per il Paziente.

La scheda promemoria per il paziente contiene importanti informazioni di sicurezza di cui un paziente deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Yuflyma. Questa scheda promemoria vuole evidenziare il rischio di infezioni gravi, tubercolosi (TB), neoplasie maligne, disturbi demielinizzanti (tra cui sclerosi multipla [SM], sindrome di Guillain Barré [GBS] e neurite ottica [NO]) e malattia da BCG a seguito di vaccinazione con BCG vivo nei neonati con esposizione in utero a Yuflyma.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che, in ciascuno Stato Membro in cui Yuflyma viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari che prevedono di prescrivere e usare adalimumab e tutti i pazienti che si prevede utilizzeranno adalimumab, abbiano accesso/siano in possesso dei materiali educazionali riportati di seguito:

Schede promemoria per i pazienti (adulti e pediatrici) contenenti i seguenti elementi chiave

- Il trattamento con Yuflyma può aumentare il rischio di infezioni, compresa tubercolosi, tumore e problemi del sistema nervoso;
- Segni o sintomi di queste problematiche di sicurezza e quando consultare un operatore sanitario;
- Importanza di non ricevere vaccini vivi e di informare l'operatore sanitario che il paziente sta ricevendo il trattamento in caso di gravidanza;
- Istruzioni per registrare il nome commerciale e il numero di lotto del farmaco per garantire la tracciabilità;
- Dati di contatto del medico prescrittore di adalimumab

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA SIRINGA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuflyma 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 0,4 mL contiene 40 mg di adalimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa pre-riempita
2 tamponi imbevuti di alcool

2 siringhe pre-riempite
2 tamponi imbevuti di alcool

4 siringhe pre-riempite
4 tamponi imbevuti di alcool

6 siringhe pre-riempite
6 tamponi imbevuti di alcool

1 siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago
2 tamponi imbevuti di alcool

2 siringhe pre-riempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
2 tamponi imbevuti di alcool

4 siringhe pre-riempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
4 tamponi imbevuti di alcool

6 siringhe pre-riempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
6 tamponi imbevuti di alcool

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Conservare la siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.
Conservare le siringhe pre-riempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce.
Fare riferimento al foglio illustrativo per condizioni di conservazione alternative.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 siringa pre-riempita
2 siringhe pre-riempite

4 siringhe pre-riempite
6 siringhe pre-riempite
1 siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago
2 siringhe pre-riempite con dispositivo di protezione dell'ago
4 siringhe pre-riempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
6 siringhe pre-riempite con dispositivo di sicurezza per l'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yuflyma 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 DA APPORRE SULLA SIRINGA PRE-RIEMPITA

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

Yuflyma 40 mg per iniezioni
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

40 mg/0,4 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA PENNA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuflyma 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 0,4 mL contiene 40 mg di adalimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna pre-riempita
2 tamponi imbevuti di alcool

2 penne pre-riempite
2 tamponi imbevuti di alcool

4 penne pre-riempite
4 tamponi imbevuti di alcool

6 penne pre-riempite
6 tamponi imbevuti di alcool

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Fare riferimento al foglio illustrativo per condizioni di conservazione alternative.
Conservare la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.
Conservare la penne pre-riempite nell'imballaggio esterno per proteggerla 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1513/009 1 penna pre-riempita
EU/1/20/1513/010 2 penne pre-riempite
EU/1/20/1513/011 4 penne pre-riempite
EU/1/20/1513/012 6 penne pre-riempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yuflyma 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 DA APPORRE SULLA PENNA PRE-RIEMPITA

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

Yuflyma 40 mg per iniezioni
adalimumab
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

40 mg/0,4 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA SIRINGA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuflyma 80 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 80 mg di adalimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa pre-riempita
2 tamponi imbevuti di alcool

1 siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago
2 tamponi imbevuti di alcool

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Conservare la siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.
Fare riferimento al foglio illustrativo per condizioni di conservazione alternative.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1513/013 1 siringa pre-riempita
EU/1/20/1513/014 1 siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yuflyma 80 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 DA APPORRE SULLA SIRINGA PRE-RIEMPITA

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

Yuflyma 80 mg per iniezioni
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

80 mg/0,8 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA PENNA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuflyma 80 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 80 mg di adalimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 penna pre-riempita
2 tamponi imbevuti di alcool

3 penne pre-riempite
4 tamponi imbevuti di alcool

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Fare riferimento al foglio illustrativo per condizioni di conservazione alternative.
Conservare la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.
Conservare la penne pre-riempite nell'imballaggio esterno per proteggerla 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1513/015 1 penna pre-riempita
EU/1/20/1513/016 penne pre-riempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yuflyma 80 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 DA APPORRE SULLA PENNA PRE-RIEMPITA

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

Yuflyma 80 mg per iniezioni
adalimumab
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

80 mg/0,8 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO DELLA SIRINGA PRE-RIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuflyma 20 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 0,2 mL contiene 20 mg di adalimumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa pre-riempita
2 tamponi imbevuti di alcool

2 siringhe pre-riempite
2 tamponi imbevuti di alcool

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Esclusivamente monouso.

Per uso pediatrico

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Conservare la siringa pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.
Fare riferimento al foglio illustrativo per condizioni di conservazione alternative.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1513/017 2 siringhe pre-riempite
EU/1/20/1513/018 1 siringa pre-riempita

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yuflyma 20 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 DA APPORRE SULLA SIRINGA PRE-RIEMPITA

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

Yuflyma 20 mg per iniezioni
adalimumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

20 mg/0,2 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yuflyma 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 usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico Le fornirà anche una **Scheda promemoria per il paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza che Lei deve conoscere prima e durante il trattamento con Yuflyma. Tenga con sé la **Scheda Promemoria per il Paziente** durante il Suo trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima iniezione di Yuflyma.
- 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 o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Yuflyma
3. Come usare Yuflyma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yuflyma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve

Yuflyma contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (la difesa) del Suo organismo.

Yuflyma 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 di spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite Suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo di Yuflyma, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano a un bersaglio specifico nel corpo.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, Yuflyma diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni.

Yuflyma è utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide da moderata a grave negli adulti. Lei potrebbe ricevere prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Yuflyma può essere anche usato per il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva, senza precedente trattamento con metotressato.

Yuflyma può rallentare la progressione del danno alle articolazioni causato dalla malattia infiammatoria e può aiutarle a muoversi più liberamente.

Il medico deciderà se Yuflyma deve essere usato con il metotressato o da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è una malattia infiammatoria delle articolazioni.

Yuflyma è utilizzato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei pazienti dai 2 anni di età. Lei potrebbe ricevere prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Il medico deciderà se Yuflyma deve essere usato con il metotressato o da solo.

Artrite associata ad entesite

L'artrite associata ad entesite è una malattia infiammatoria delle articolazioni e delle zone nelle quali i tendini si legano alle ossa.

Yuflyma è usato per trattare l'artrite associata ad entesite in pazienti di età pari o superiore a 6 anni. Lei potrebbe ricevere prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

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 malattie infiammatorie della colonna vertebrale.

Yuflyma è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante di grado severo negli adulti. Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Artrite psoriasica

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

Yuflyma è usato per trattare l'artrite psoriasica negli adulti. Yuflyma può rallentare il danno alle

articolazioni causato dalla malattia e può aiutarle a muoversi più liberamente. Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Psoriasi a placche

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l'ispessimento e il sollevamento dal letto dell'unghia, che può essere doloroso.

Yuflyma è usato per trattare
- la psoriasi a placche cronica di grado da moderato a severo negli adulti e
- la psoriasi a placche cronica di grado severo in bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni nei quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Idrosadenite suppurativa

L'idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della pelle e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (cisti) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della pelle, come la regione sottomammaria, le ascelle, l'interno cosce, l'inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

Yuflyma è usato per trattare
- l'idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo negli adulti e
- l'idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni.

Yuflyma può ridurre il numero di noduli e di ascessi provocati dalla malattia e il dolore che spesso è associato con la malattia. Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria del tratto digerente. Yuflyma è usato per trattare
- malattia di Crohn di grado da moderato a severo negli adulti e
- malattia di Crohn di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino crasso.

Yuflyma è usato per trattare
- la colite ulcerosa di grado da moderato a severo negli adulti e
- la colite ulcerosa di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Uveite non infettiva

L’uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio. Yuflyma è usato per trattare

- 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.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell’occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). Yuflyma agisce riducendo questa infiammazione.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

2. Cosa deve sapere prima di usare Yuflyma

Non usi Yuflyma:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- In presenza di tubercolosi attiva o altre infezioni gravi (vedere “Avvertenze e precauzioni”). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, per esempio, febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.

- In presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c’è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere “Avvertenze e precauzioni”).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Yuflyma.

<u>Reazioni allergiche</u>

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

<u>Infezioni</u>

- In caso d’infezione, comprese infezioni a lungo termine o infezioni localizzate in una parte del corpo (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Yuflyma. Se ha dubbi, contatti il medico.

- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con Yuflyma. Questo rischio può aumentare se ha problemi ai polmoni. Queste infezioni possono essere gravi ed includere:
  - tubercolosi
  - infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri
  - grave infezione del sangue (sepsi)

  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 dirle di interrompere Yuflyma per un periodo di tempo.

- Informi il medico se vive o viaggia in regioni dove le infezioni fungine sono molto comuni (ad esempio istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi).

- Informi il medico se ha avuto infezioni che continuano a ripresentarsi o se ha altre patologie che aumentano il rischio di infezione.

- Se ha più di 65 anni, potrebbe contrarre infezioni più facilmente mentre assume Yuflyma. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione ai segni di infezione durante il trattamento con Yuflyma. È importante comunicare al medico se manifesta sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Tubercolosi

- È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se è stato a contatto con qualcuno che ha avuto la tubercolosi. Non deve assumere Yuflyma se è affetto da tubercolosi attiva.
  - Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con Yuflyma, il medico dovrà controllare se presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Yuflyma. 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**.
  - La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento per la prevenzione della tubercolosi.
  - Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (ad esempio tosse che non scompare, perdita di peso, mancanza di energia, febbre leggera) o di altre infezioni.

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. Nei portatori di HBV, l'assunzione di Yuflyma può indurre il virus ad attivarsi nuovamente.
  - In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.

Interventi chirurgici o procedure dentistiche

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo Yuflyma. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di Yuflyma.

Malattie demielinizzanti

- Se è affetto da o sviluppa una malattia demielinizzante (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 Yuflyma. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con Yuflyma.

- Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni.
- Si raccomanda, se possibile, di sottoporre i bambini a tutte le vaccinazioni previste per la loro età prima di iniziare il trattamento con Yuflyma.
- Se ha assunto Yuflyma durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Yuflyma ricevuta in gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di Yuflyma durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con Yuflyma, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto in passato gravi problemi al cuore. 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 è possibile usare Yuflyma.

Febbre, lividi, sanguinamento o pallore

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

Tumore

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con Yuflyma o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori.

    - I pazienti con artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma (un tumore che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo).
    - Se lei assume Yuflyma, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con Yuflyma, è stato osservato un tipo non comune e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina.
    - Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Nei pazienti che assumono Yuflyma, sono stati osservati casi di carcinoma cutaneo non melanotico.
    - Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso della terapia o successivamente ad essa 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.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con Yuflyma può portare alla manifestazione di una sindrome simile al lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile i bambini dovrebbero avere già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare Yuflyma.

Altri medicinali e Yuflyma

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Non usi Yuflyma con medicinali che contengono i seguenti principi attivi a causa del rischio aumentato di avere infezioni gravi:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma può essere assunto con:
- metotressato
- altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (ad esempio sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale)
- steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con Yuflyma.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- Yuflyma deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto Yuflyma durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto Yuflyma.
- Yuflyma può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume Yuflyma 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 Yuflyma durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per ulteriori informazioni sulle vaccinazioni consulti il paragrafo "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Yuflyma può avere un lieve effetto sulla sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di Yuflyma, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti.

Yuflyma contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 0,4 mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Yuflyma

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

consulti il medico o il farmacista.

Le dosi raccomandate di Yuflyma in ciascuna indicazione approvata sono elencate nella seguente tabella. Il medico potrebbe prescrivere un'altra concentrazione di Yuflyma se necessita di una dose differente.

Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	40 mg a settimane alterne	Nell'artrite reumatoide si continua ad assumere il metotressato durante il trattamento con Yuflyma. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, Yuflyma può essere somministrato da solo. Se è affetto da artrite reumatoide e non assume metotressato in associazione a Yuflyma, il medico può decidere di prescriverle 40 mg di Yuflyma ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 2 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non pertinente
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 pertinente

Artrite associata ad entesite		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non pertinente
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 pertinente

Psoriasi a placche		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg a	In caso di risposta inadeguata il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni

	settimane alterne, a partire da una settimana dopo la prima dose.	settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	Prima dose di 40 mg, seguita da 40 mg una settimana più tardi. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Non pertinente
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	Una dose iniziale di 20 mg, seguita da 20 mg dopo una settimana. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Non pertinente

Idrosadenite suppurativa		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno, per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg ogni settimana o 80 mg ogni due settimane, come prescritto dal medico.	Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.
Adolescenti da 12 a 17 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	Prima dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne, a partire dalla settimana successiva.	In caso di risposta inadeguata a Yuflyma 40 mg a settimane alterne, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Malattia di Crohn		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 40 kg	Prima dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (quattro	Il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

	iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg	Una dose iniziale di 40 mg seguita da 20 mg dopo due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 80 mg (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.	Il medico potrebbe aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Colite ulcerosa		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg	Una dose iniziale di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg (una iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Si deve continuare ad assumere Yuflyma alla dose abituale, anche dopo aver compiuto 18 anni di età.
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso pari o superiore a 40 kg	Una dose iniziale di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 80 mg a settimane alterne.	Si deve continuare ad assumere Yuflyma alla dose abituale, anche dopo aver compiuto 18 anni di età.

Uveite non infettiva		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da una settimana dopo la prima dose.	I corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con Yuflyma. Yuflyma può essere anche somministrato in monoterapia.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 40 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 20 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età con peso di almeno 30 kg	40 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 80 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 40 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.

Modo e via di somministrazione

Yuflyma è somministrato per iniezione sotto la pelle (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come somministrare Yuflyma sono descritte nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

Se usa più Yuflyma di quanto deve

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

Se dimentica di usare Yuflyma

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

Se interrompe il trattamento con Yuflyma

La decisione di interrompere l'uso di Yuflyma deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare se smette di usare Yuflyma.

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 Yuflyma.

Informi immediatamente il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni

- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica
- 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 di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare
- sensazione di debolezza/stanchezza
- tosse
- formicolio
- intorpidimento
- sdoppiamento della vista
- debolezza di braccia o gambe
- gonfiore o piaga aperta che non guarisce
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamento, pallore

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con Yuflyma.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito)
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, sinusite e polmonite)
- mal di testa
- dolore addominale
- nausea e vomito
- eruzione cutanea
- dolore muscoloscheletrico

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza)
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite)
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster)
- infezioni dell'orecchio
- infezioni orali (tra cui infezioni dei denti ed herpes labiali)
- infezioni dell'apparato riproduttivo
- infezione delle vie urinarie
- infezioni fungine
- infezioni a carico delle articolazioni
- tumori benigni

- tumore della pelle
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale)
- disidratazione
- cambiamenti di umore (inclusa depressione)
- ansia
- difficoltà a dormire
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento
- emicrania
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe)
- disturbi visivi
- infiammazione degli occhi
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi
- vertigini (sensazione di capogiro o rotazione)
- sensazione di battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna elevata
- vampate
- ematoma (accumulo di sangue al di fuori dei vasi sanguigni)
- tosse
- asma
- respiro affannoso
- sanguinamento gastrointestinale
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco)
- disturbo da reflusso acido
- sindrome sicca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca)
- prurito
- eruzione cutanea pruriginosa
- lividi
- infiammazione della pelle (come eczema)
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede
- aumento della sudorazione
- perdita di capelli
- insorgenza o peggioramento della psoriasi
- spasmi muscolari
- sangue nelle urine
- problemi renali
- dolore al petto
- edema (accumulo di liquidi)
- febbre
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di lividi
- compromissione della guarigione delle ferite

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

- infezioni opportunistiche (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)
- tumore
- tumore del sistema linfatico

- melanoma
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, pelle e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi)
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni)
- tremore (agitazione)
- neuropatia (disturbo del sistema nervoso)
- ictus
- perdita dell' udito, ronzio
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni
- problemi al cuore che possono causare respiro corto o gonfiore a livello delle caviglie
- attacco di cuore
- una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno
- malattia polmonare che provoca respiro corto (inclusa infiammazione)
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone)
- versamento pleurico (accumulo anomalo di liquido nello spazio pleurico)
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena
- difficoltà nella deglutizione
- edema facciale (gonfiore del viso)
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea
- fegato grasso
- sudorazione notturna
- cicatrice
- anormale catabolismo muscolare
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi)
- sonno interrotto
- impotenza
- infiammazioni

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- 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 che può causare debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo)
- arresto cardiaco
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone)
- perforazione intestinale (foro nell'intestino)
- epatite
- 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 (i sintomi precoci includono malessere, febbre, mal di testa ed eruzione cutanea)
- edema facciale (gonfiore del viso) associato a reazioni allergiche
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria)
- sindrome simile al lupus
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle)
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro tumore del sangue che spesso risulta fatale)
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- sarcoma di Kaposi, un raro tumore associato all'infezione da herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi appare più comunemente come lesioni viola sulla pelle.
- insufficienza epatica
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare)
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti l'aumento di peso è stato basso)

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con Yuflyma possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono interessare 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 interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi
- riduzione delle piastrine nel sangue
- aumento dell'acido urico nel sangue
- alterazione del sodio nel sangue
- riduzione del calcio nel sangue
- riduzione del fosfato nel sangue
- aumento dello zucchero nel sangue
- aumento della lattato deidrogenasi nel sangue
- presenza di autoanticorpi nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue

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

- livelli elevati di bilirubina (esame del sangue relativo al fegato)

Raro (può interessare 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 o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yuflyma

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/imballaggio esterno dopo la scritta Scad..

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

Tenere la siringa pre-riempita con il dispositivo di sicurezza per l'ago nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Condizioni di conservazione alternative:

Quando necessario (per esempio quando viaggia) una singola siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago di Yuflyma può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 31 giorni; assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimossa dal frigorifero per essere conservata a temperatura ambiente, la siringa **deve essere usata entro 31 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. 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 Yuflyma

Il principio attivo è adalimumab.
Gli altri componenti sono acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Yuflyma siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago e contenuto della confezione

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago è fornito come soluzione sterile di 40 mg di adalimumab disciolti in 0,4 mL di soluzione.

Yuflyma siringa pre-riempita è composta da una soluzione di adalimumab contenuta in una siringa di vetro. La confezione da 1 siringa pre-riempita è fornita con 2 tamponi imbevuti di alcol (1 di riserva). Nelle confezioni da 2, 4 e 6 siringhe pre-riempite, ciascuna siringa pre-riempita è fornita con 1 tampone imbevuto di alcol.

Yuflyma siringa pre-riempita è una soluzione a base di adalimumab contenuta in una siringa di vetro con dispositivo di sicurezza per l'ago. La confezione da 1 siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago è fornita con 2 tamponi imbevuti di alcol (1 di riserva). Nelle confezioni da 2, 4 e 6 siringhe pre-riempite con dispositivo di sicurezza per l'ago, ciascuna siringa pre-riempita è fornita con 1 tampone imbevuto di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Yuflyma può essere disponibile come siringa pre-riempita e/o penna pre-riempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d'informazioni

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

7. Istruzioni per l'uso

- Le seguenti istruzioni spiegano come effettuare l’autoiniezione sottocutanea di Yuflyma utilizzando la siringa pre-riempita. Prima di tutto legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo.

- Riceverà istruzioni dal medico, dall’infermiere o dal farmacista sulla tecnica dell’autoiniezione.

- **Non** proceda all’iniezione da solo finché non è sicuro di aver capito come preparare ed eseguire l’iniezione.

- Dopo adeguate istruzioni l’iniezione può essere eseguita da lei o da altre persone quali, ad esempio, un familiare o un amico.

- Usi ciascuna siringa pre-riempita esclusivamente per una sola iniezione.

Yuflyma Siringa pre-riempita

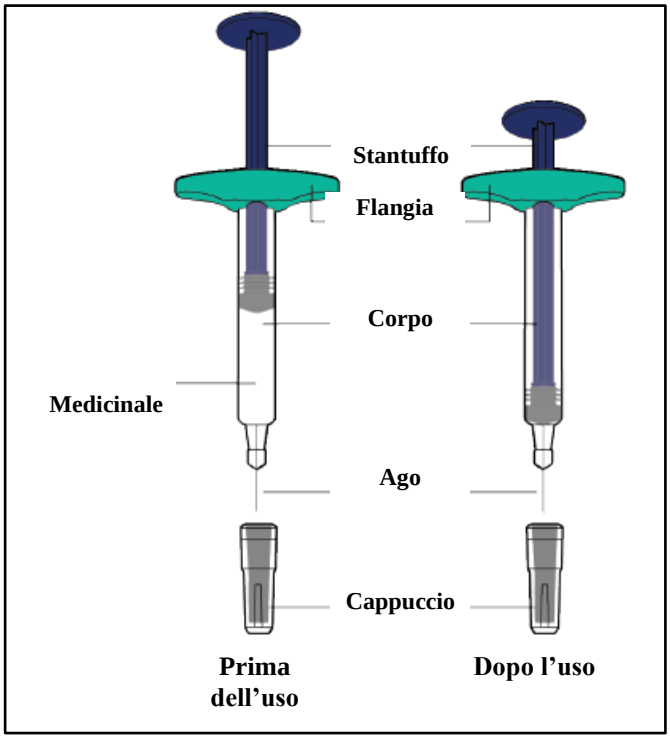


Figura A

Non usi la siringa pre-riempita se:
- è incrinata o danneggiata.
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

Rimuova il tappo dell'ago solo immediatamente prima dell'iniezione. Tenga Yuflyma fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

1. Prepari i materiali per l'iniezione

a. Prepari una superficie piana pulita, ad esempio un tavolo o ripiano, in un luogo ben illuminato.
b. Rimuova 1 siringa pre-riempita dalla scatola conservata in frigorifero.
- Quando rimuove la siringa pre-riempita dalla scatola la tenga per il corpo. **Non** tocchi lo stantuffo.

c. Si assicuri di avere i seguenti materiali:
- Siringa pre-riempita
- tampone imbevuto di alcol

Non compreso nella scatola:
- batuffolo di cotone idrofilo o garza
- cerotto adesivo
- contenitore per smaltimento di materiale tagliente

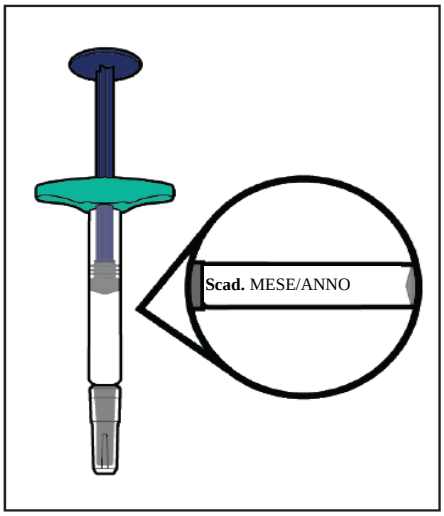


Figura B

2. Ispezioni la siringa pre-riempita

a. Si assicuri di avere il medicinale (Yuflyma) e il dosaggio corretti.
b. Guardi la siringa pre-riempita e si accerti che non sia incrinata o danneggiata.
c. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa pre-riempita.

Non usi la siringa pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

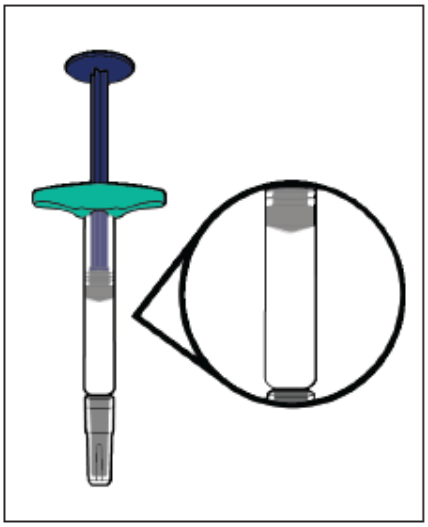


Figura C

3. Ispezioni il farmaco

a. Guardi il farmaco per confermare che il liquido sia limpido, da incolore a marrone chiaro e privo di particelle.

- **Non** usi la siringa pre-riempita se il liquido è:
  di colore alterato (giallo o marrone scuro), torbido o contiene particelle.

- Potrebbe vedere bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.

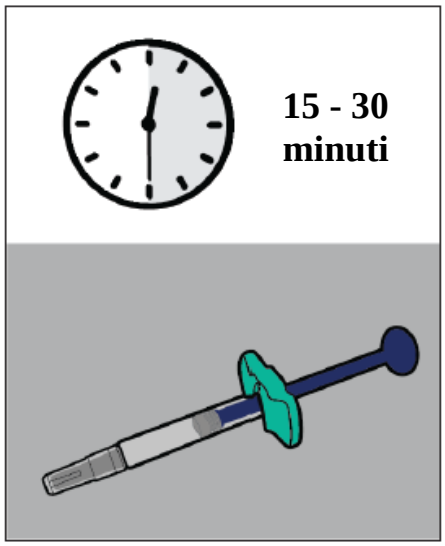


Figura D

4. Attenda 15-30 minuti

a. Lasci la siringa pre-riempita a temperatura ambiente per 15-30 minuti in modo che si possa scaldare.

- **Non** riscaldi la siringa pre-riempita utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

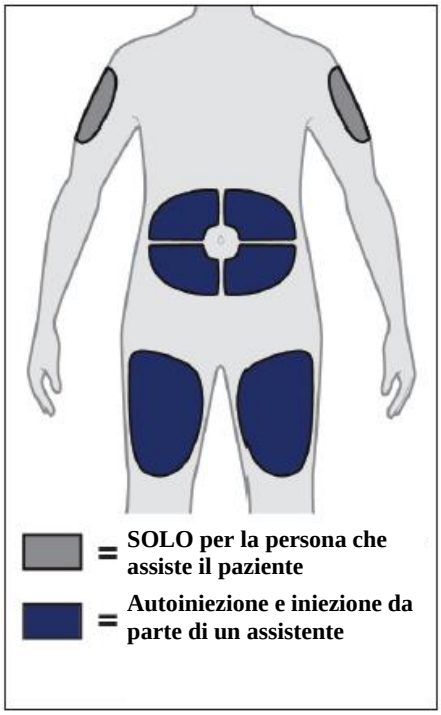


Figura E

5. Scelga un sito d'iniezione appropriato

a. Può eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore della coscia
- nell'addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- nella zona esterna della parte superiore del braccio (SOLO se Lei è una persona che assiste il paziente).

- **Non** esegua l'iniezione in aree cutanee entro 5 cm dal Suo ombelico o in un'area arrossata, dura, dolorante, danneggiata, livida, o che presenta cicatrici.
- Se ha la psoriasi, **non** esegua l'iniezione su nessuna macchia in rilievo, ispessita, arrossata o squamosa né su nessuna lesione cutanea.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso gli indumenti.

b. Esegua una rotazione del sito d'iniezione ogni volta che somministra un iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere ad almeno 3 cm di distanza dal sito d'iniezione utilizzato in precedenza.

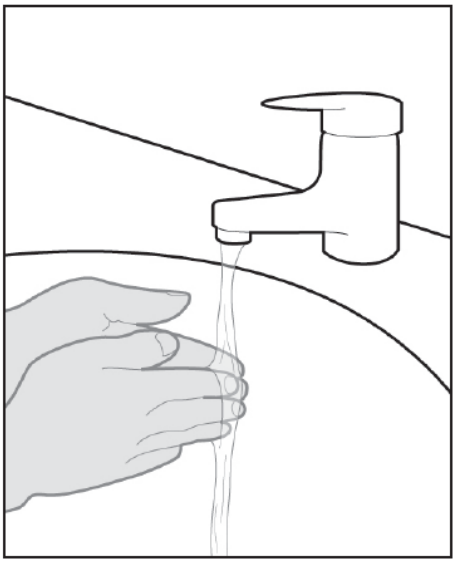


Figura F

6. Si lavi le mani.

a. Si lavi le mani con acqua e sapone e le asciughi accuratamente.

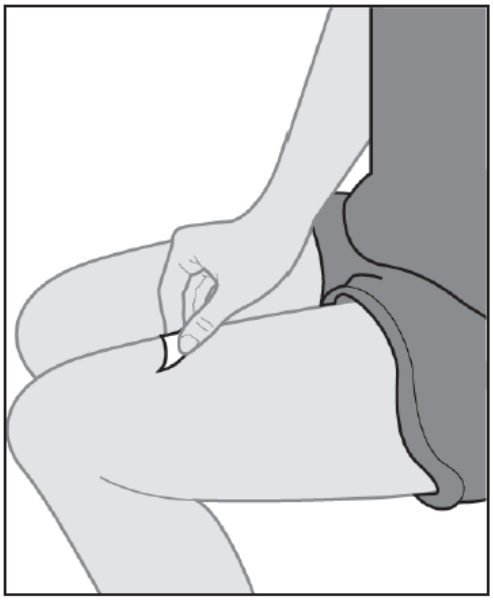


Figura G

7. Pulisca il sito d'iniezione

a. Pulisca il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcol eseguendo un movimento circolare.
b. Lasci asciugare la pelle prima dell'iniezione.

• **Non** soffi sul sito d'iniezione né lo tocchi nuovamente prima di eseguire l'iniezione.

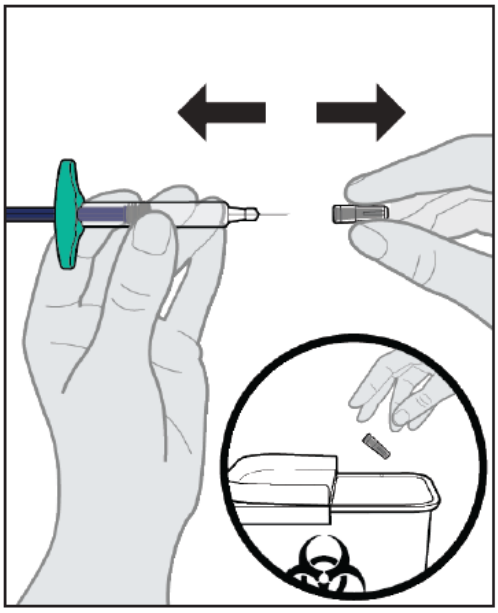


Figura H

8. Rimuova il cappuccio

a. Rimuova il cappuccio tenendo il corpo della siringa pre-riempita con una mano. Tiri delicatamente il cappuccio con l'altra mano.

- **Non** rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione
- **Non** tocchi l'ago. Ciò potrebbe comportare una lesione da puntura da ago.
- **Non** riposizioni il cappuccio sulla siringa pre-riempita. Smaltisca immediatamente il cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.
- È normale vedere fuoriuscire alcune gocce di liquido dall'ago.

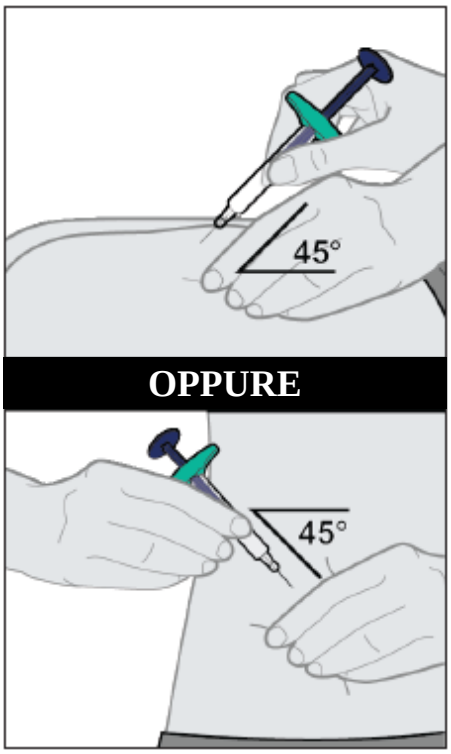


Figura I

9. Inserisca la siringa pre-riempita nel sito d'iniezione

a. Con una mano stringa delicatamente la pelle per creare una piega nel sito d'iniezione

.

b. Tenendo la siringa pre-riempita dal corpo, inserisca l'ago completamente nella piega della pelle con un'angolatura di 45 gradi con un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.

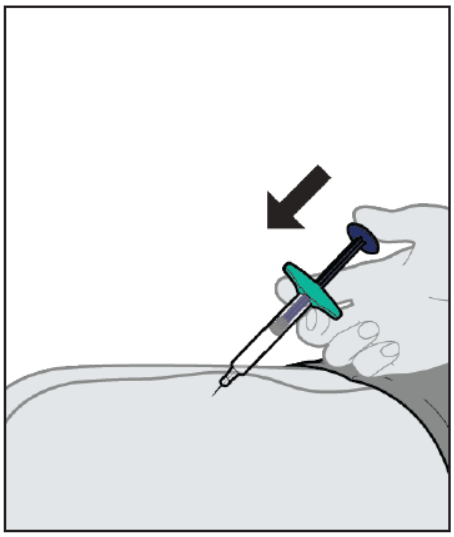


Figura J

10. Esegua l’iniezione

a. Una volta inserito l'ago, lasci andare la pelle pizzicata.
b. Spinga lentamente e completamente lo stantuffo verso il basso fino ad iniettare tutto il liquido e a svuotare la siringa.

- **Non** cambi la posizione della siringa pre-riempita una volta iniziata l’iniezione.

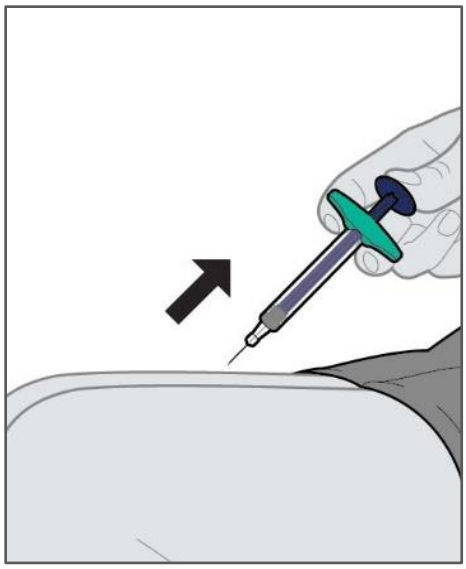


Figura K

11. Rimuova la siringa pre-riempita dal sito d’iniezione e si occupi del sito d’iniezione

a. Una volta svuotata la siringa pre-riempita, la rimuova dalla pelle con la stessa angolazione con cui l’ha inserita.
b. Medichi il sito d’iniezione premendo delicatamente su di esso, senza strofinare, un batuffolo di cotone idrofilo o una garza e, se necessario, applichi un cerotto. Può verificarsi un sanguinamento.

- **Non** riutilizzi la siringa pre-riempita.
- **Non** tocchi l'ago e non lo copra col cappuccio.
- **Non** strofini il sito d’iniezione.

Figura L

12. Smaltisca la siringa pre-riempita

- **Non** riposizioni il cappuccio sulla siringa pre-riempita.
  - **a.** Getti via la siringa pre-riempita usata in un contenitore speciale per lo smaltimento di oggetti taglienti, come da istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere.
  - **b.** Il tampone imbevuto di alcol e l'imballaggio possono essere messi nei rifiuti domestici.
- Tenga sempre le siringa pre-riempita e il contenitore speciale per rifiuti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Yuflyma siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

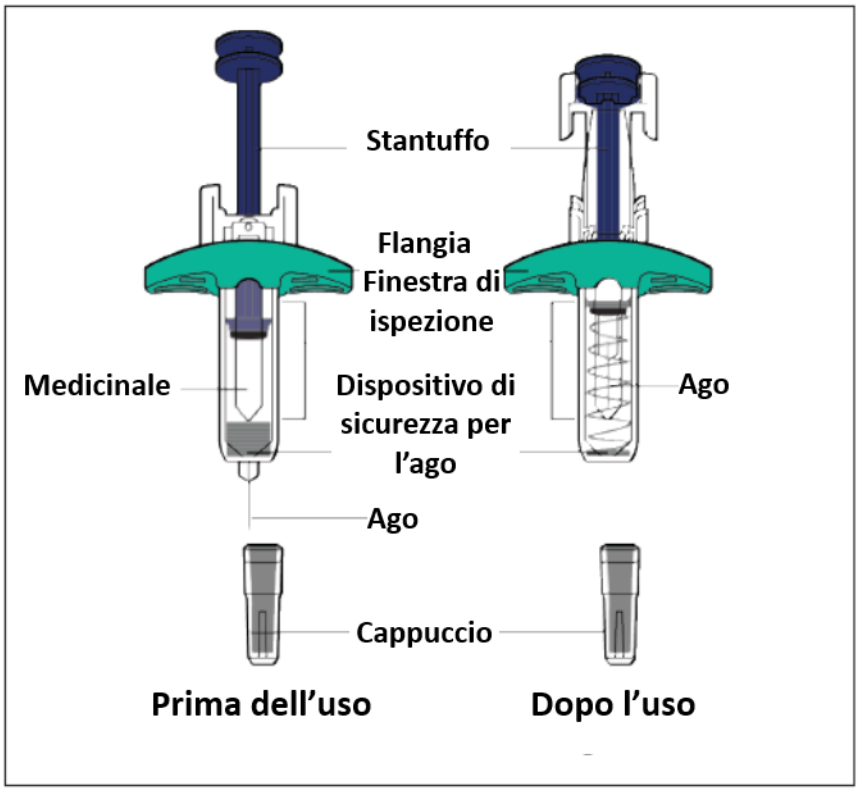


Figura A

Non usi la siringa pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata.
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

Rimuova il tappo dell'ago solo immediatamente prima dell'iniezione. Tenga Yuflyma fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

1. Prepari i materiali per l'iniezione

a. Prepari una superficie piana pulita, ad esempio un tavolo o ripiano, in un luogo ben illuminato.
b. Rimuova 1 siringa pre-riempita dalla scatola conservata in frigorifero.
• Quando rimuove la siringa pre-riempita dalla scatola la tenga per il corpo. **Non** tocchi lo stantuffo.
c. Si assicuri di avere i seguenti materiali:
- Siringa pre-riempita
- tampone imbevuto di alcol

Non compreso nella scatola:
- batuffolo di cotone idrofilo o garza
- cerotto adesivo
- contenitore per smaltimento di materiale tagliente

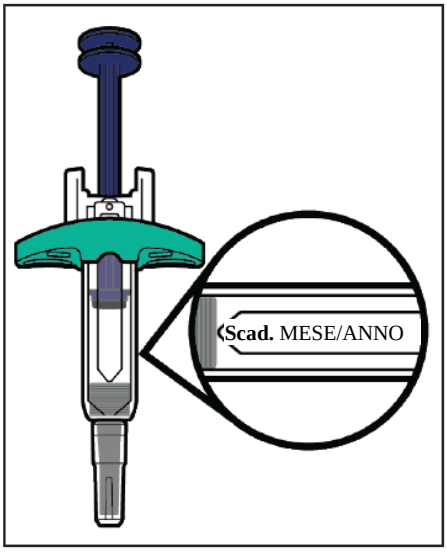


Figura B

2. Ispezioni la siringa pre-riempita

a. Si assicuri di avere il medicinale (Yuflyma) e il dosaggio corretti
b. Guardi la siringa pre-riempita e si accerti che non sia incrinata o danneggiata.
c. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa pre-riempita.

Non usi la siringa pre-riempita se:
- è incrinata o danneggiata
- la data di scadenza è stata superata.
- è caduta su una superficie dura.

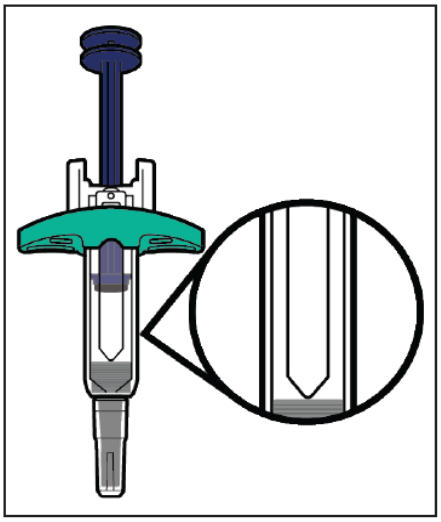


Figura C

3. Ispezioni il farmaco

a. Guardi il farmaco per confermare che il liquido sia limpido, da incolore a marrone chiaro e privo di particelle.

- **Non** usi la siringa pre-riempita se il liquido è: di colore alterato (giallo o marrone scuro), torbido o contiene particelle.

- Potrebbe vedere bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.

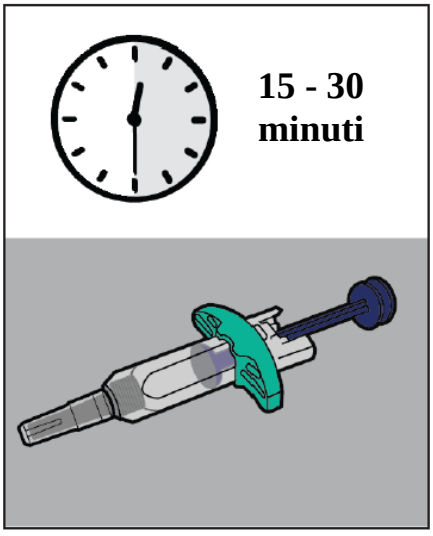


Figura D

4. Attenda 15-30 minuti

a. Lasci la siringa pre-riempita a temperatura ambiente per 15-30 minuti in modo che si possa scaldare.

- **Non** riscaldi la siringa pre-riempita utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

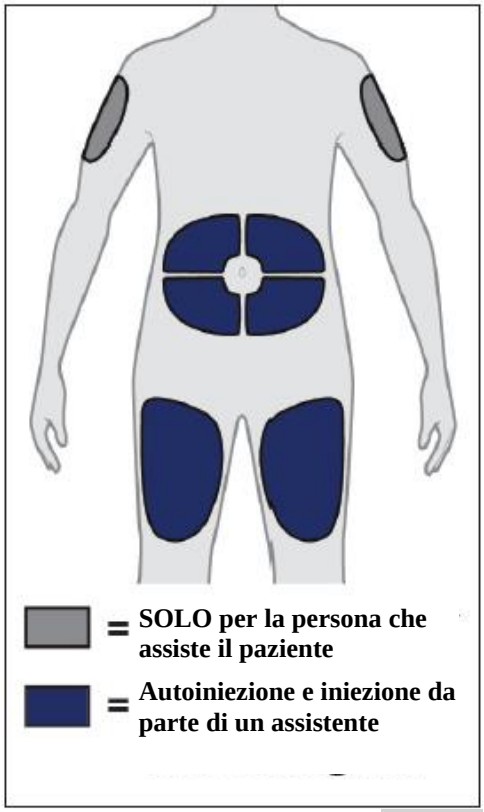


Figura E

5. Scelga un sito d'iniezione appropriato

a. Può eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore della coscia
- nell'addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- nella zona esterna della parte superiore del braccio (SOLO se Lei è una persona che assiste il paziente).

- **Non** esegua l'iniezione in aree cutanee entro 5 cm dal Suo ombelico o in un'area arrossata, dura, dolorante, danneggiata, livida, o dove ci sono cicatrici.
- Se ha la psoriasi, **non** esegua l'iniezione in nessuna macchia ispessita, arrossata o desquamata né su nessuna lesione della pelle.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso gli indumenti.

b. Esegua una rotazione del sito d'iniezione ogni volta che somministra un iniezione.
Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere ad almeno 3 cm di distanza dal sito d'iniezione utilizzato in precedenza.

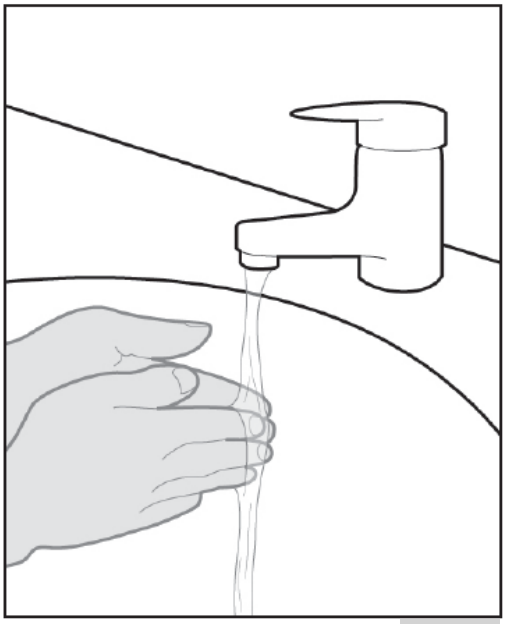


Figura F

6. Si lavi le mani.

a. Si lavi le mani con acqua e sapone e le asciughi accuratamente.

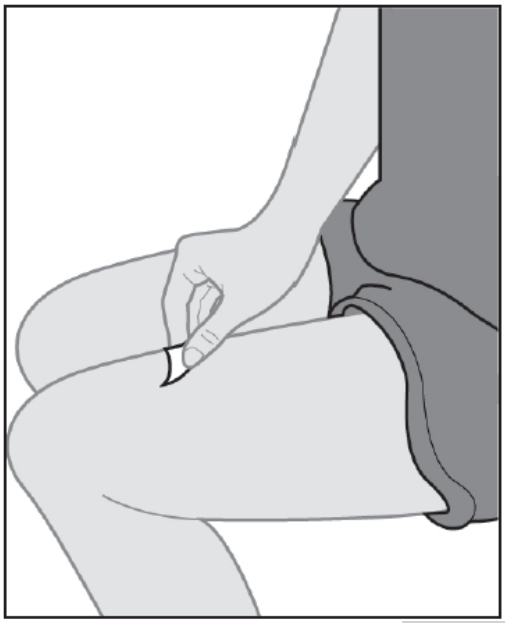


Figura G

7. Pulisca il sito d'iniezione

a. Pulisca il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcol eseguendo unmovimento circolare.
b. Lasci asciugare la pelle prima dell'iniezione.

• **Non** soffi sul sito d'iniezione né lo tocchi nuovamente prima di eseguire l'iniezione.

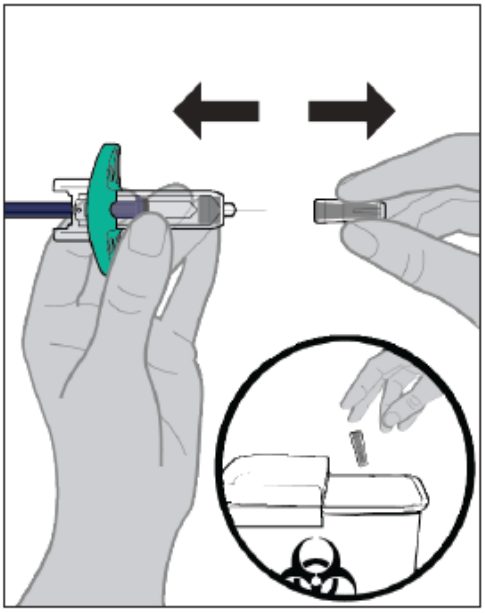


Figura H

8. Rimuova il cappuccio

a. Rimuova il cappuccio tenendo il corpo della siringa pre-riempita con una mano. Tiri delicatamente il cappuccio con l'altra mano.

- **Non** rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione
- **Non** tocchi l'ago. Ciò potrebbe comportare una lesione da puntura da ago.
- **Non** riposizioni il cappuccio sulla siringa pre-riempita. Smaltisca immediatamente il cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.
- È normale vedere fuoriuscire alcune gocce di liquido dall'ago.

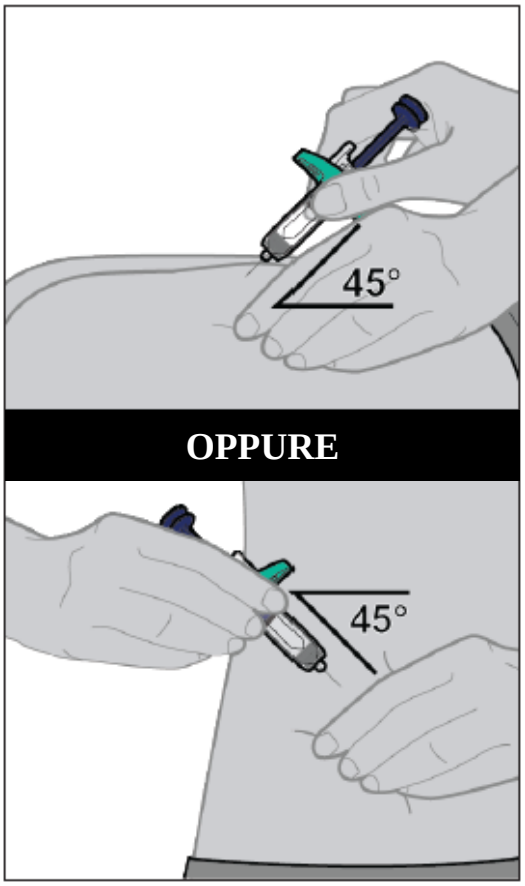


Figura I

9. Inserisca la siringa pre-riempita nel sito d'iniezione

a. Con una mano stringa delicatamente la pelle per creare una piega nel sito d'iniezione.

b. Tenendo la siringa pre-riempita dal corpo, inserisca competamente l'ago nella piega della pelle con un'angolatura di 45 gradi, utilizzando un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.

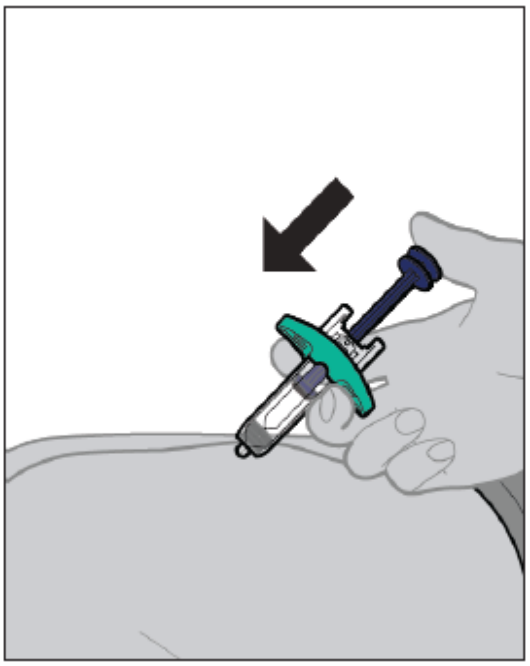


Figura J

10. Esegua l'iniezione

a. Una volta inserito l'ago, lasci andare la la pelle pizzicata.
b. Spinga lentamente e completamente lo stantuffo verso il basso fino ad iniettare tutto il liquido e a svuoti la siringa.

• **Non** cambi la posizione della siringa pre-riempita una volta iniziata l'iniezione.

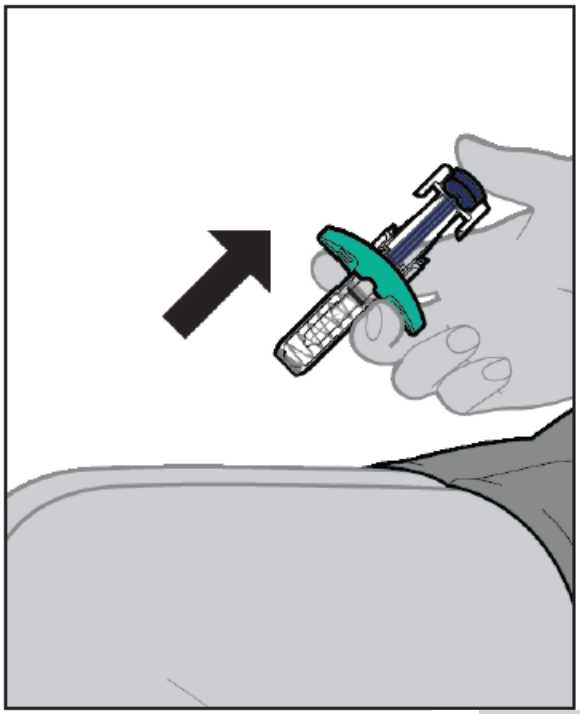


Figura K

11. Rimuova la siringa pre-riempita dal sito d'iniezione e si occupi del sito d'iniezione

a. Quando la siringa pre-riempita è vuota, sollevi lentamente il pollice dallo stantuffo fino a quando l'ago non è completamente coperto dal dispositivo di sicurezza per l'ago.

b. Medichi il sito d'iniezione premendo delicatamente, senza strofinare, un batuffolo di cotone o una garza sul sito e, se necessario applicando una benda adesiva. Può verificarsi un sanguinamento.

•**Non** riutilizzi la siringa pre-riempita.
•**Non** strofini il sito d'iniezione

Figura L

12. Smaltisca la siringa pre-riempita

a. Getti via immediatamente la siringa pre-riempita usatain un apposito contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti come indicato dal Suo medico, infermiere o farmacista.

b. Il tampone imbevuto di alcol e l'imballaggio possono essere messi nei rifiuti domestici.

- Tenga sempre la siringa pre-riempita e il contenitore speciale per lo smaltimento degli oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yuflyma 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 usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico Le fornirà anche una **Scheda promemoria per il paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza che Lei deve conoscere prima e durante il trattamento con Yuflyma. Tenga con sé la **Scheda Promemoria per il Paziente** durante il Suo trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima iniezione di Yuflyma.
- 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 o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Yuflyma
3. Come usare Yuflyma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yuflyma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve

Yuflyma contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (la difesa) del Suo organismo.

Yuflyma 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 di spondilite anchilosante
- Artrite psoriasica
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite Suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo di Yuflyma, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano a un bersaglio specifico nel corpo.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, Yuflyma diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni.

Yuflyma è utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide da moderata a grave negli adulti. Lei potrebbe ricevere prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Yuflyma può essere anche usato per il trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva, senza precedente trattamento con metotressato.

Yuflyma può rallentare la progressione del danno alle articolazioni causato dalla malattia infiammatoria e può aiutarle a muoversi più liberamente.

Il medico deciderà se Yuflyma deve essere usato con il metotressato o da solo.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

L'artrite idiopatica giovanile poliarticolare è una malattia infiammatoria delle articolazioni.

Yuflyma è utilizzato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare nei pazienti dai 2 anni di età. Lei potrebbe ricevere prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Il medico deciderà se Yuflyma deve essere usato con il metotressato o da solo.

Artrite associata ad entesite

L'artrite associata ad entesite è una malattia infiammatoria delle articolazioni e delle zone nelle quali i tendini si legano alle ossa.

Yuflyma è usato per trattare l'artrite associata ad entesite in pazienti di età pari o superiore a 6 anni. Lei potrebbe ricevere prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

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 malattie infiammatorie della colonna vertebrale.

Yuflyma è usato per trattare la spondilite anchilosante e la spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica della spondilite anchilosante di grado severo negli adulti. Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Artrite psoriasica

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

Yuflyma è usato per trattare l’artrite psoriasica negli adulti. Yuflyma può rallentare il danno alle articolazioni causato dalla malattia e può aiutarle a muoversi più liberamente. Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Psoriasi a placche

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l’ispessimento e il sollevamento dal letto dell’unghia, che può essere doloroso.

Yuflyma è usato per trattare
- la psoriasi a placche cronica di grado da moderato a severo negli adulti e
- la psoriasi a placche cronica di grado severo in bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni nei quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Idrosadenite suppurativa

L’idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della pelle e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (cisti) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della pelle, come la regione sottomammaria, le ascelle, l’interno cosce, l’inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

Yuflyma è usato per trattare
- l’idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo negli adulti e
- l’idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni.

Yuflyma può ridurre il numero di noduli e di ascessi provocati dalla malattia e il dolore che spesso è associato con la malattia. Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria del tratto digerente. Yuflyma è usato per trattare
- malattia di Crohn di grado da moderato a severo negli adulti e
- malattia di Crohn di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino crasso.

Yuflyma è usato per trattare
- la colite ulcerosa di grado da moderato a severo negli adulti e
- la colite ulcerosa di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Uveite non infettiva

L’uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio. Yuflyma è usato per trattare

- 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.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell’occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). Yuflyma agisce riducendo questa infiammazione.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

2. Cosa deve sapere prima di usare Yuflyma

Non usi Yuflyma:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- In presenza di tubercolosi attiva o altre infezioni gravi (vedere “Avvertenze e precauzioni”). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, per esempio, febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.

- In presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c’è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere “Avvertenze e precauzioni”).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Yuflyma.

Reazioni allergiche

- In caso di reazioni allergiche con sintomi quali senso d’oppressione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non assuma più Yuflyma 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 infezioni localizzate in una parte del corpo (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Yuflyma. Se ha dubbi, contatti il medico.

- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con Yuflyma. Questo rischio può aumentare se ha problemi ai polmoni. Queste infezioni possono essere gravi ed includere:
  - tubercolosi
  - infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri
  - grave infezione del sangue (sepsi)

  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 dirle di interrompere Yuflyma per un periodo di tempo.

- Informi il medico se vive o viaggia in regioni dove le infezioni fungine sono molto comuni (ad esempio istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi).

- Informi il medico se ha avuto infezioni che continuano a ripresentarsi o se ha altre patologie che aumentano il rischio di infezione.

- Se ha più di 65 anni, potrebbe contrarre infezioni più facilmente mentre assume Yuflyma. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione ai segni di infezione durante il trattamento con Yuflyma. È importante comunicare al medico se manifesta sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Tubercolosi

- È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se è stato a contatto con qualcuno che ha avuto la tubercolosi. Non deve assumere Yuflyma se è affetto da tubercolosi attiva.
  - Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con Yuflyma, il medico dovrà controllare se presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Yuflyma. 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**.
  - La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento per la prevenzione della tubercolosi.
  - Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (ad esempio tosse che non scompare, perdita di peso, mancanza di energia, febbre leggera) o di altre infezioni.

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. Nei portatori di HBV, l'assunzione di Yuflyma può indurre il virus ad attivarsi nuovamente.
  - In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.

Interventi chirurgici o procedure dentistiche

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo Yuflyma. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di Yuflyma.

Malattie demielinizzanti

- Se è affetto da o sviluppa una malattia demielinizzante (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 Yuflyma. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con Yuflyma.

- Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni.
- Si raccomanda, se possibile, di sottoporre i bambini a tutte le vaccinazioni previste per la loro età prima di iniziare il trattamento con Yuflyma.
- Se ha assunto Yuflyma durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Yuflyma ricevuta in gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di Yuflyma durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con Yuflyma, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto in passato gravi problemi al cuore. 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 è possibile usare Yuflyma.

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

Tumore

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con Yuflyma o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori.

    - I pazienti con artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma (un tumore che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo).
    - Se lei assume Yuflyma, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con Yuflyma, è stato osservato un tipo non comune e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina.
    - Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Nei pazienti che assumono Yuflyma, sono stati osservati casi di carcinoma cutaneo non melanotico.
    - Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso della terapia o successivamente ad essa 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.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con Yuflyma può portare alla manifestazione di una sindrome simile al lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile i bambini dovrebbero avere già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare Yuflyma.

Altri medicinali e Yuflyma

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Non usi Yuflyma con medicinali che contengono i seguenti principi attivi a causa del rischio aumentato di avere infezioni gravi:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma può essere assunto con:
- metotressato
- altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (ad esempio sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale)
- steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con Yuflyma.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- Yuflyma deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto Yuflyma durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto Yuflyma.
- Yuflyma può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume Yuflyma 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 Yuflyma durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per ulteriori informazioni sulle vaccinazioni consulti il paragrafo "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Yuflyma può avere un lieve effetto sulla sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di Yuflyma, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti.

Yuflyma contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 0,4 mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Yuflyma

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

consulti il medico o il farmacista.

Le dosi raccomandate di Yuflyma in ciascuna indicazione approvata sono elencate nella seguente tabella. Il medico potrebbe prescrivere un'altra concentrazione di Yuflyma se necessita di una dose differente.

Artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante o spondiloartrite assiale senza evidenza radiografica di spondilite anchilosante		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	40 mg a settimane alterne	Nell'artrite reumatoide si continua ad assumere il metotressato durante il trattamento con Yuflyma. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, Yuflyma può essere somministrato da solo. Se è affetto da artrite reumatoide e non assume metotressato in associazione a Yuflyma, il medico può decidere di prescriverle 40 mg di Yuflyma ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 2 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non pertinente
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 pertinente

Artrite associata ad entesite		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non pertinente
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 pertinente

Psoriasi a placche		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane	In caso di risposta inadeguata il medico può aumentare il

	alterne, a partire da una settimana dopo la prima dose.	dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	Prima dose di 40 mg, seguita da 40 mg una settimana più tardi. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Non pertinente
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	Una dose iniziale di 20 mg, seguita da 20 mg dopo una settimana. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Non pertinente

Idrosadenite suppurativa		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno, per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) due settimane più tardi. Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg ogni settimana o 80 mg ogni due settimane, come prescritto dal medico.	Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.
Adolescenti da 12 a 17 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	Prima dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne, a partire dalla settimana successiva.	In caso di risposta inadeguata a Yuflyma 40 mg a settimane alterne, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Malattia di Crohn		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 40 kg	Prima dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (quattro	Il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

	iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni e con peso inferiore a 40 kg	Una dose iniziale di 40 mg seguita da 20 mg dopo due settimane. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 80 mg (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.	Il medico potrebbe aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Colite ulcerosa		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg	Una dose iniziale di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg (una iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Si deve continuare ad assumere Yuflyma alla dose abituale, anche dopo aver compiuto 18 anni di età.
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso pari o superiore a 40 kg	Una dose iniziale di 160 mg (quattro iniezioni da 40 mg in un giorno o due iniezioni da 40 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose	Si deve continuare ad assumere Yuflyma alla dose abituale, anche dopo aver compiuto 18 anni di età.

	abituale è di 80 mg a settimane alterne.	

Uveite non infettiva		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 80 mg (due iniezioni da 40 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da una settimana dopo la prima dose.	I corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con Yuflyma. Yuflyma può essere anche somministrato in monoterapia.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 40 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 20 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età con peso di almeno 30 kg	40 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 80 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 40 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.

Modo e via di somministrazione

Yuflyma è somministrato per iniezione sotto la pelle (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come somministrare Yuflyma sono descritte nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

Se usa più Yuflyma di quanto deve

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

Se dimentica di usare Yuflyma

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

Se interrompe il trattamento con Yuflyma

La decisione di interrompere l'uso di Yuflyma deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare se smette di usare Yuflyma.

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 Yuflyma.

Informi immediatamente il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni

- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica
- 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 di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare
- sensazione di debolezza/stanchezza
- tosse
- formicolio
- intorpidimento
- sdoppiamento della vista
- debolezza di braccia o gambe
- gonfiore o piaga aperta che non guarisce
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamento, pallore

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con Yuflyma.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito)
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, sinusite e polmonite)
- mal di testa
- dolore addominale
- nausea e vomito
- eruzione cutanea
- dolore muscoloscheletrico

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza)
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite)
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster)
- infezioni dell'orecchio
- infezioni orali (tra cui infezioni dei denti ed herpes labiali)
- infezioni dell'apparato riproduttivo
- infezione delle vie urinarie
- infezioni fungine

- infezioni a carico delle articolazioni
- tumori benigni
- tumore della pelle
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale)
- disidratazione
- cambiamenti di umore (inclusa depressione)
- ansia
- difficoltà a dormire
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento
- emicrania
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe)
- disturbi visivi
- infiammazione degli occhi
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi
- vertigini (sensazione di capogiro o rotazione)
- sensazione di battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna elevata
- vampate
- ematoma (accumulo di sangue al di fuori dei vasi sanguigni)
- tosse
- asma
- respiro affannoso
- sanguinamento gastrointestinale
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco)
- disturbo da reflusso acido
- sindrome sicca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca)
- prurito
- eruzione cutanea pruriginosa
- lividi
- infiammazione della pelle (come eczema)
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede
- aumento della sudorazione
- perdita di capelli
- insorgenza o peggioramento della psoriasi
- spasmi muscolari
- sangue nelle urine
- problemi renali
- dolore al petto
- edema (accumulo di liquidi)
- febbre
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di lividi
- compromissione della guarigione delle ferite

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

- infezioni opportunistiche (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)

- tumore
- tumore del sistema linfatico
- melanoma
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, pelle e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi)
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni)
- tremore (agitazione)
- neuropatia (disturbo del sistema nervoso)
- ictus
- perdita dell' udito, ronzio
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni
- problemi al cuore che possono causare respiro corto o gonfiore a livello delle caviglie
- attacco di cuore
- una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno
- malattia polmonare che provoca respiro corto (inclusa infiammazione)
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone)
- versamento pleurico (accumulo anomalo di liquido nello spazio pleurico)
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena
- difficoltà nella deglutizione
- edema facciale (gonfiore del viso)
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea
- fegato grasso
- sudorazione notturna
- cicatrice
- anormale catabolismo muscolare
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi)
- sonno interrotto
- impotenza
- infiammazioni

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- 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 che può causare debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo)
- arresto cardiaco
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone)
- perforazione intestinale (foro nell'intestino)
- epatite
- 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 (i sintomi precoci includono malessere, febbre, mal di testa ed eruzione cutanea)
- edema facciale (gonfiore del viso) associato a reazioni allergiche
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria)
- sindrome simile al lupus

- angioedema (gonfiore localizzato della pelle)
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro tumore del sangue che spesso risulta fatale)
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- sarcoma di Kaposi, un raro tumore associato all'infezione da herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi appare più comunemente come lesioni viola sulla pelle.
- insufficienza epatica
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare)
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti l'aumento di peso è stato basso)

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con Yuflyma possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono interessare 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 interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi
- riduzione delle piastrine nel sangue
- aumento dell'acido urico nel sangue
- alterazione del sodio nel sangue
- riduzione del calcio nel sangue
- riduzione del fosfato nel sangue
- aumento dello zucchero nel sangue
- aumento della lattato deidrogenasi nel sangue
- presenza di autoanticorpi nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue

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

- livelli elevati di bilirubina (esame del sangue relativo al fegato)

Raro (può interessare 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 o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yuflyma

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/imballaggio esterno dopo la scritta Scad..

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 Yuflyma può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 31 giorni; assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimossa dal frigorifero per essere conservata a temperatura ambiente, la penna **deve essere usata entro 31 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. 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 Yuflyma

Il principio attivo è adalimumab.
Gli altri componenti sono acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Yuflyma penna pre-riempita e contenuto della confezione

Yuflyma 40 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita è fornita come soluzione sterile di 40 mg di adalimumab disciolti in 0,4 mL di soluzione.

Yuflyma penna pre-riempita è un sistema di iniezione monouso tramite ago con funzioni automatiche. Su ciascun lato della penna è presente una finestra attraverso cui è possibile vedere la soluzione di Yuflyma all'interno della penna.

Yuflyma penna pre-riempita è disponibile in confezioni contenenti 1, 2, 4 e 6 penne pre-riempite. La confezione da 1 penna pre-riempita è fornita con 2 tamponi imbevuti di alcol (1 di riserva). Nelle confezioni da 2, 4 e 6 penne pre-riempite, ciascuna penna pre-riempita è fornita con 1 tampone imbevuto di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Yuflyma può essere disponibile come siringa pre-riempita e/o penna pre-riempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

Produttore

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel. +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

7. Istruzioni per l'uso

- Le seguenti istruzioni spiegano come effettuare l'autoiniezione sottocutanea di Yuflyma utilizzando la penna pre-riempita. Prima di tutto legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo.

- Riceverà istruzioni dal medico, dall'infermiere o dal farmacista sulla tecnica dell'autoiniezione.

- **Non** proceda all'iniezione da solo finché non è sicuro di aver capito come preparare ed eseguire l'iniezione.

- Dopo adeguate istruzioni l'iniezione può essere eseguita da lei o da altre persone quali, ad esempio, un familiare o un amico.

- Usi ciascuna penna pre-riempita esclusivamente per una sola iniezione.

Yuflyma Penna pre-riempita

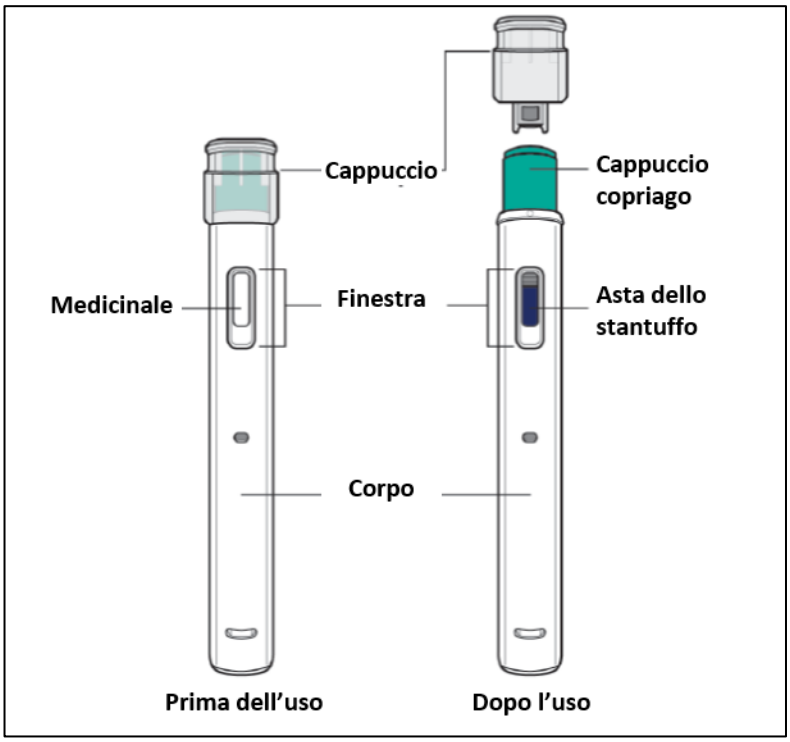


Figura A

Non usi la penna pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata.
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

Non rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione. Tenga Yuflyma fuori dalla portata dei bambini.

1. Prepari i materiali per l'iniezione

a. Prepari una superficie piana pulita, ad esempio un tavolo o ripiano, in un luogo ben illuminato.
b. Rimuova 1 penna pre-riempita dalla scatola conservata in frigorifero.
c. Si assicuri di avere i seguenti materiali:
- Penna pre-riempita
- 1 tampone imbevuto di alcol

Non compreso nella scatola:
- batuffolo di cotone idrofilo o garza
- cerotto adesivo
- contenitore per smaltimento di materiale tagliente

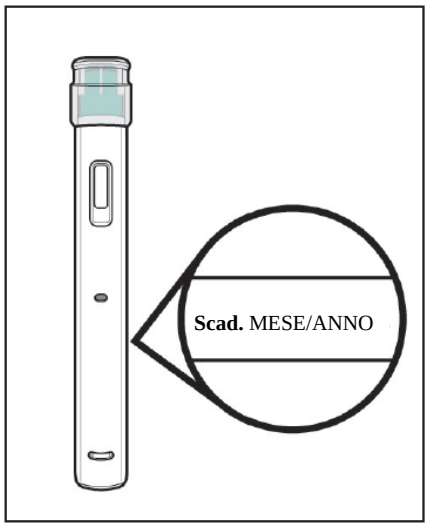


Figura B

2. Ispezioni la penna pre-riempita

a. Si assicuri di avere il medicinale (Yuflyma) e il dosaggio corretti
b. Guardi la penna pre-riempita e si accerti che non sia incrinata o danneggiata.
c. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della penna pre-riempita

Non usi la penna pre-riempita se:
- è incrinata o danneggiata
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

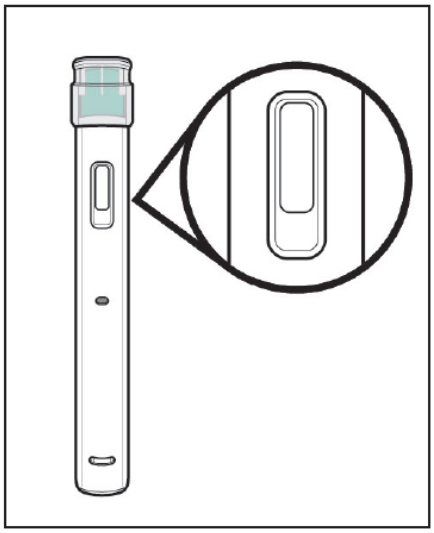


Figura C

3. Ispezioni il farmaco.

a.Guardi attraverso la finestra e si assicuri che il liquido sia limpido, da incolore a marrone chiaro e privo di particelle.

- **Non** usi la penna pre-riempita se il liquido è di colore alterato (giallo o marrone scuro), torbido o contiene particelle
- Potrebbe vedere bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.

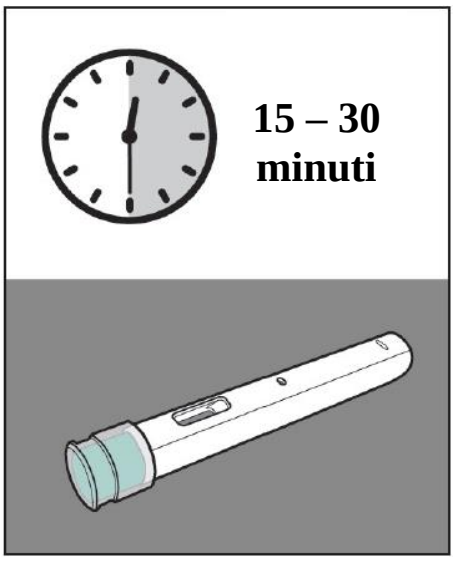


Figura D

4. Attenda 15-30 minuti

a. Lasci la penna pre-riempita a temperatura ambiente per 15-30 minuti in modo che si possa scaldare.

- **Non** riscaldi la penna pre-riempita utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

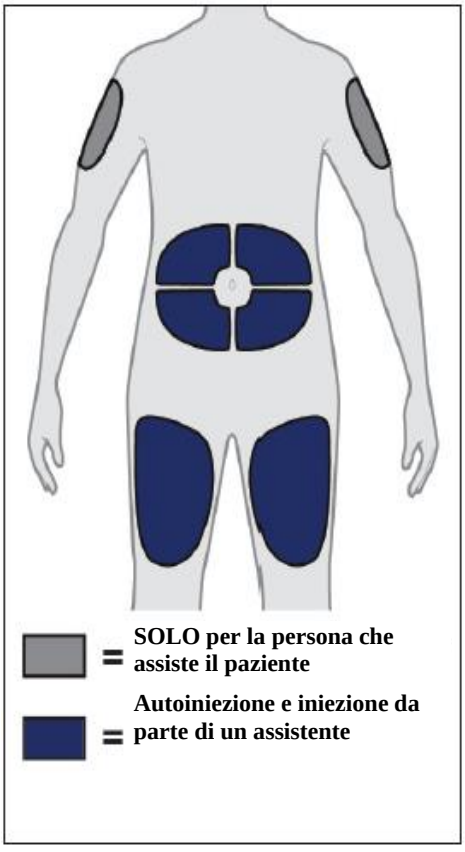


Figura E

5. Scelga un sito d'iniezione appropriato

a. Può eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore della coscia.
- nell'addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- nella zona esterna della parte superiore del braccio (SOLO se Lei è una persona che assiste il paziente).

- **Non** esegua l'iniezione in aree cutanee entro 5 cm dal Suo ombelico o in un'area arrossata, dura, dolorante, danneggiata, livida, o con cicatrici.
- Se ha la psoriasi, non esegua l'iniezione in nessuna macchia rialzata, ispessita, arrossata o squamosa né su nessuna lesione cutanea.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso gli indumenti.

b. Esegua una rotazione del sito d'iniezione ogni volta che somministra un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere ad almeno 3 cm di distanza dal punto utilizzato in precedenza.

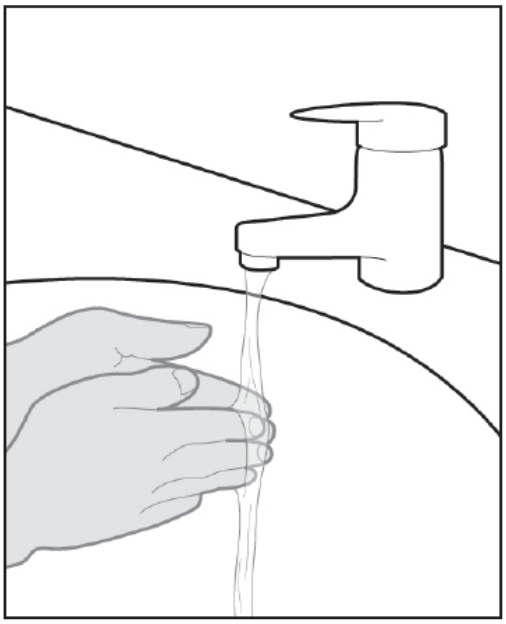


Figura F

6. Si lavi le mani.

a. Si lavi le mani con acqua e sapone e le asciughi accuratamente.

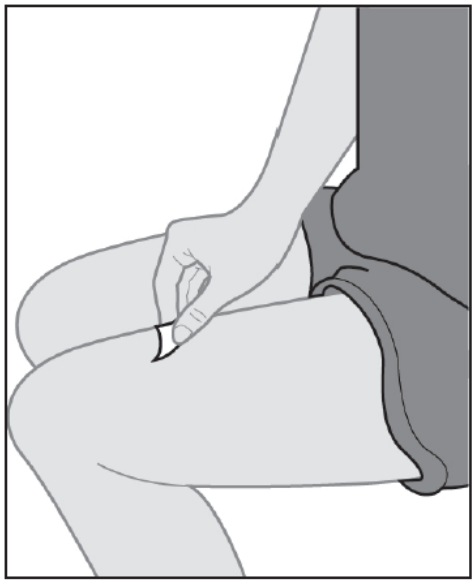


Figura G

7. Pulisca il sito d'iniezione

a. Pulisca il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcol eseguendo un movimento circolare.

b. Lasci asciugare la pelle prima dell'iniezione.

• **Non** soffi sul sito d'iniezione né lo tocchi nuovamente prima di eseguire l'iniezione.

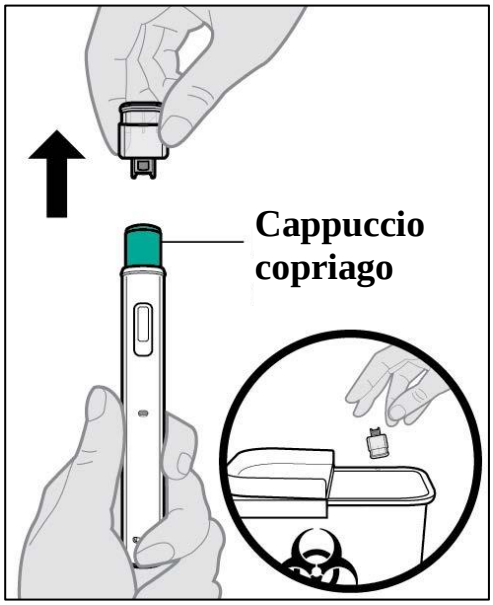


Figura H

8. Rimuova il cappuccio

a. Tenga con una mano la penna pre-riempita dal corpo con il cappuccio inserito. Tiri delicatamente il cappuccio con l'altra mano.

- **Non** rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione.
- **Non** tocchi l'ago né il cappuccio dell'ago. Farlo potrebbe comportare una lesione da puntura da ago.
- **Non** rimetta il cappuccio alla penna pre-riempita. Smaltisca immediatamente il cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.
- È normale vedere fuoriuscire alcune gocce di liquido dall'ago

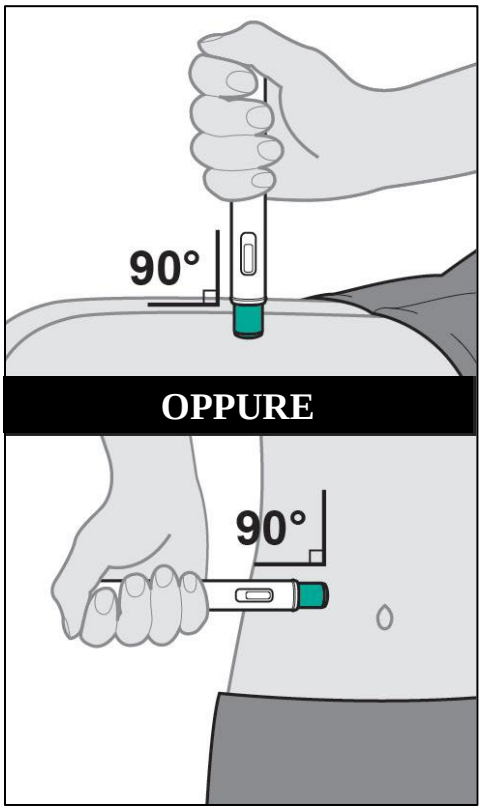


Figura I

9. Posizioni la penna pre-riempita sul sito d'iniezione.

a. Tenga la penna pre-riempita in modo da poter vedere la finestra.
b. Senza stringere né tirare la pelle, posizioni la penna pre-riempita sul sito d'iniezione a un'angolatura di 90 gradi.

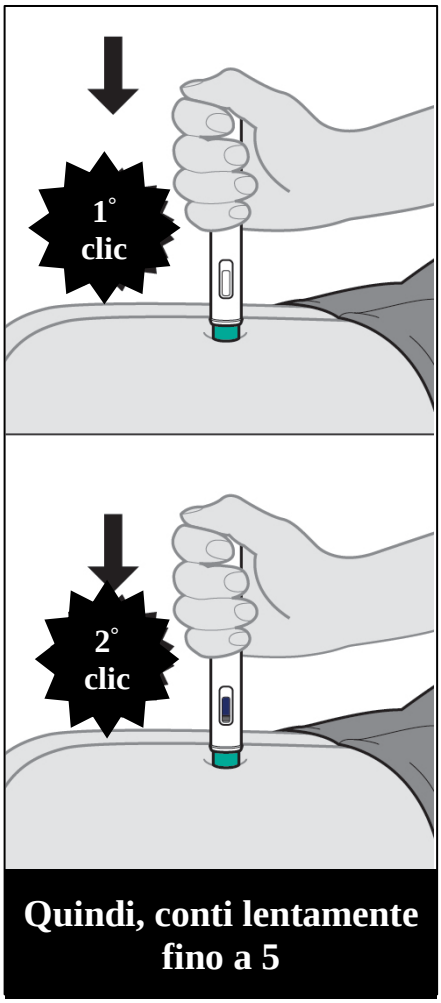


Figura J

10. Esegua l'iniezione

a. Prema con decisione la penna pre-riempita contro la pelle. Quando l'iniezione inizia sentirà un primo clic forte e chiaro, e lo stantuffo blu inizierà a riempire la finestra.

b. Continui a premere con decisione la penna pre-riempita contro la pelle fino a sentire un secondo clic forte e chiaro

c. Dopo aver sentito il secondo clic continui a tenere la penna pre-riempita ben salda contro la pelle e conti lentamente fino a 5 per avere la certezza di iniettare la dose completa.

• **Non** cambi la posizione della penna pre-riempita una volta iniziata l'iniezione.

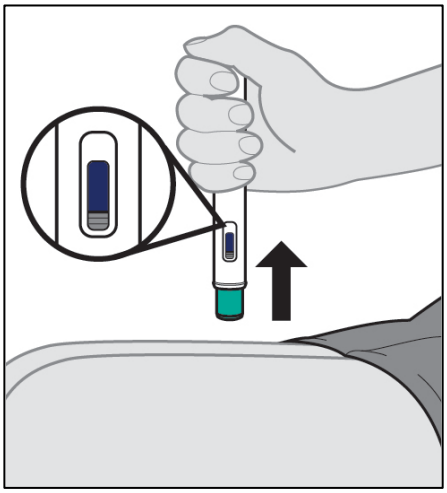


Figura K

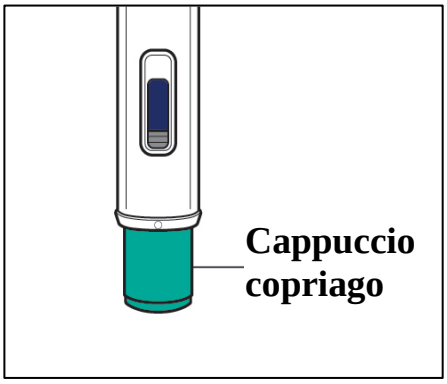


Figura L

11. Rimuova la penna pre-riempita dal sito d'iniezione e si occupi del sito di iniezione

a. Guardi la penna pre-riempita e si assicuri che l'asta dello stantuffo blu con il tappo grigio riempia completamente la finestra.

b. Rimuova la penna pre-riempita dalla pelle.

• Dopo che avrà rimosso la penna pre-riempita dal sito di iniezione, l'ago si coprirà automaticamente. **Non** rimetta il tappo alla penna.

• Se la finestra non è diventata completamente blu o se il farmaco viene ancora iniettato, significa che Lei non ha ricevuto una dose completa. Chiami immediatamente il Suo medico

c. Medichi il sito d'iniezione premendovi delicatamente sopra, senza strofinare, un batuffolo di cotone o una garza e, se necessario
applicando una benda adesiva. Può verificarsi un sanguinamento.

• **Non** riusi la penna pre-riempita.
• **Non** strofini il sito di iniezione.

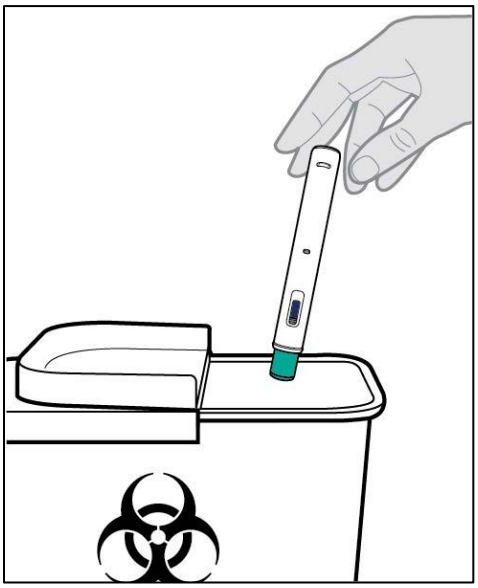


Figura M

12. Smaltisca la penna pre-riempita

a. Getti via immediatamente la penna pre-riempita usata in un contenitore speciale per lo smaltimento di oggetti taglienti, come da istruzioni del Suo medico, dell'infermiere o del farmacista.

b.Il tampone imbevuto di alcol e l'imballaggio possono essere messi nei rifiuti domestici.

• Tenga sempre le penna pre-riempita e il contenitore speciale per oggetti taglienti lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yuflyma 80 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 usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico Le fornirà anche una **Scheda promemoria per il paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza che Lei deve conoscere prima e durante il trattamento con Yuflyma. Tenga con sé la **Scheda Promemoria per il Paziente** durante il Suo trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima iniezione di Yuflyma.
- 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 o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Yuflyma
3. Come usare Yuflyma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yuflyma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve

Yuflyma contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (la difesa) del Suo organismo.

Yuflyma è indicato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Artrite reumatoide
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite Suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo di Yuflyma, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano a un bersaglio specifico nel corpo.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, Yuflyma diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L’artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni.

Yuflyma è utilizzato per il trattamento dell’artrite reumatoide da moderata a grave negli adulti. Lei potrebbe ricevere prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Yuflyma può essere anche usato per il trattamento dell’artrite reumatoide grave, attiva e progressiva, senza precedente trattamento con metotressato.

Yuflyma può rallentare la progressione del danno alle articolazioni causato dalla malattia infiammatoria e può aiutarle a muoversi più liberamente.

Il medico deciderà se Yuflyma deve essere usato con il metotressato o da solo.

Psoriasi a placche

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l’ispessimento e il sollevamento dal letto dell’unghia, che può essere doloroso.

Yuflyma è usato per trattare la psoriasi a placche cronica di grado da moderato a severo negli adulti.

Idrosadenite suppurativa

L’idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della pelle e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (cisti) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della pelle, come la regione sottomammaria, le ascelle, l’interno cosce, l’inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

Yuflyma è usato per trattare
- l’idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo negli adulti e
- l’idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni.

Yuflyma può ridurre il numero di noduli e di ascessi provocati dalla malattia e il dolore che spesso è associato con la malattia. Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria del tratto digerente. Yuflyma è usato per trattare
- malattia di Crohn di grado da moderato a severo negli adulti e
- malattia di Crohn di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino crasso.

Yuflyma è usato per trattare

- la colite ulcerosa di grado da moderato a severo negli adulti e
- la colite ulcerosa di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Uveite non infettiva

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio. Yuflyma è usato per trattare

- 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.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). Yuflyma agisce riducendo questa infiammazione.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

2. Cosa deve sapere prima di usare Yuflyma

Non usi Yuflyma:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- In presenza di tubercolosi attiva o altre infezioni gravi (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, per esempio, febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.

- In presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Yuflyma.

<u>Reazioni allergiche</u>

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

<u>Infezioni</u>

- In caso d'infezione, comprese infezioni a lungo termine o infezioni localizzate in una parte del corpo (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Yuflyma. Se ha dubbi, contatti il medico.

- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con Yuflyma. Questo rischio può aumentare se ha problemi ai polmoni. Queste infezioni possono essere gravi ed includere:
  - tubercolosi
  - infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri
  - grave infezione del sangue (sepsi)

  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 dirle di interrompere Yuflyma per un periodo di tempo.

- Informi il medico se vive o viaggia in regioni dove le infezioni fungine sono molto comuni (ad esempio istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi).

- Informi il medico se ha avuto infezioni che continuano a ripresentarsi o se ha altre patologie che aumentano il rischio di infezione.

- Se ha più di 65 anni, potrebbe contrarre infezioni più facilmente mentre assume Yuflyma. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione ai segni di infezione durante il trattamento con Yuflyma. È importante comunicare al medico se manifesta sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

<u>Tubercolosi</u>

- È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se è stato a contatto con qualcuno che ha avuto la tubercolosi. Non deve assumere Yuflyma se è affetto da tubercolosi attiva.
  - Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con Yuflyma, il medico dovrà controllare se presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Yuflyma. 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**.
  - La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento per la prevenzione della tubercolosi.
  - Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (ad esempio tosse che non scompare, perdita di peso, mancanza di energia, febbre leggera) o di altre infezioni.

<u>Epatite B</u>

- 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. Nei portatori di HBV, l'assunzione di Yuflyma può indurre il virus ad attivarsi nuovamente.
  - In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.

<u>Interventi chirurgici o procedure dentistiche</u>

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo Yuflyma. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di Yuflyma.

<u>Malattie demielinizzanti</u>

- Se è affetto da o sviluppa una malattia demielinizzante (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 Yuflyma. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con Yuflyma.

    - Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni.
    - Si raccomanda, se possibile, di sottoporre i bambini a tutte le vaccinazioni previste per la loro età prima di iniziare il trattamento con Yuflyma.
    - Se ha assunto Yuflyma durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Yuflyma ricevuta in gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di Yuflyma durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con Yuflyma, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto in passato gravi problemi al cuore. 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 è possibile usare Yuflyma.

Febbre, lividi, sanguinamento o pallore

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

Tumore

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con Yuflyma o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori.

    - I pazienti con artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma (un tumore che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo).
    - Se lei assume Yuflyma, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con Yuflyma, è stato osservato un tipo non comune e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina.
    - Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Nei pazienti che assumono Yuflyma, sono stati osservati casi di carcinoma cutaneo non melanotico.
    - Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso della terapia o successivamente ad essa 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.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con Yuflyma può portare alla manifestazione di una sindrome simile al lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile i bambini dovrebbero avere già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare Yuflyma.

Altri medicinali e Yuflyma

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Non usi Yuflyma con medicinali che contengono i seguenti principi attivi a causa del rischio aumentato di avere infezioni gravi:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma può essere assunto con:
- metotressato
- altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (ad esempio sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale)
- steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con Yuflyma.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- Yuflyma deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto Yuflyma durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto Yuflyma.
- Yuflyma può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume Yuflyma 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 Yuflyma durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per ulteriori informazioni sulle vaccinazioni consulti il paragrafo "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Yuflyma può avere un lieve effetto sulla sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di Yuflyma, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti.

Yuflyma contiene sodio

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

3. Come usare Yuflyma

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

Le dosi raccomandate di Yuflyma in ciascuna indicazione approvata sono elencate nella seguente tabella. Il medico potrebbe prescrivere un'altra concentrazione di Yuflyma se necessita di una dose differente.

Artrite reumatoide		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	40 mg a settimane alterne	Nell'artrite reumatoide si continua ad assumere il metotressato durante il trattamento con Yuflyma. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, Yuflyma può essere somministrato da solo. Se è affetto da artrite reumatoide e non assume metotressato in associazione a Yuflyma, il medico può decidere di prescriverle 40 mg di Yuflyma ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Psoriasi a placche		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne, a partire da una settimana dopo la prima dose.	In caso di risposta inadeguata il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Idrosadenite suppurativa		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno, per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno) due settimane più tardi.	Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

	Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg ogni settimana o 80 mg ogni due settimane, come prescritto dal medico.	
Adolescenti da 12 a 17 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	Prima dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne, a partire dalla settimana successiva.	In caso di risposta inadeguata a Yuflyma 40 mg a settimane alterne, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Malattia di Crohn		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 40 kg	Prima dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con un peso minore di 40 kg	La prima dose da 40 mg, seguita da 20 mg due settimane dopo. Se è necessaria una risposta più rapida, il medico può prescrivere una prima dose da 80 mg (un'iniezione da 80 mg), seguita da 40 mg due settimane dopo. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Il medico può aumentare la frequenza della dose fino a 20 mg ogni settimana.

Colite ulcerosa		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o	Il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana

	una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg	Una dose iniziale di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg (una iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Si deve continuare ad assumere Yuflyma alla dose abituale, anche dopo aver compiuto 18 anni di età.
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso pari o superiore a 40 kg	Una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 80 mg a settimane alterne.	Si deve continuare ad assumere Yuflyma alla dose abituale, anche dopo aver compiuto 18 anni di età.

Uveite non infettiva		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da una settimana dopo la prima dose.	I corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con Yuflyma. Yuflyma può essere anche somministrato in monoterapia.
Bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 40 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 20 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età con peso di almeno 30 kg	40 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 80 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 40 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.

Modo e via di somministrazione

Yuflyma è somministrato per iniezione sotto la pelle (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come somministrare Yuflyma sono descritte nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

Se usa più Yuflyma di quanto deve

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

Se dimentica di usare Yuflyma

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

Se interrompe il trattamento con Yuflyma

La decisione di interrompere l'uso di Yuflyma deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare se smette di usare Yuflyma.

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 Yuflyma.

Informi immediatamente il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni

- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica
- 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 di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare
- sensazione di debolezza/stanchezza
- tosse
- formicolio
- intorpidimento
- sdoppiamento della vista
- debolezza di braccia o gambe
- gonfiore o piaga aperta che non guarisce
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamento, pallore

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con Yuflyma.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito)
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, sinusite e polmonite)
- mal di testa
- dolore addominale
- nausea e vomito
- eruzione cutanea
- dolore muscoloscheletrico

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza)
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite)
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster)
- infezioni dell'orecchio
- infezioni orali (tra cui infezioni dei denti ed herpes labiali)
- infezioni dell'apparato riproduttivo
- infezione delle vie urinarie
- infezioni fungine
- infezioni a carico delle articolazioni
- tumori benigni
- tumore della pelle
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale)
- disidratazione
- cambiamenti di umore (inclusa depressione)
- ansia
- difficoltà a dormire
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento
- emicrania
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe)
- disturbi visivi
- infiammazione degli occhi
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi
- vertigini (sensazione di capogiro o rotazione)
- sensazione di battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna elevata
- vampate
- ematoma (accumulo di sangue al di fuori dei vasi sanguigni)
- tosse
- asma
- respiro affannoso
- sanguinamento gastrointestinale
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco)
- disturbo da reflusso acido
- sindrome sicca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca)
- prurito
- eruzione cutanea pruriginosa
- lividi
- infiammazione della pelle (come eczema)
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede

- aumento della sudorazione
- perdita di capelli
- insorgenza o peggioramento della psoriasi
- spasmi muscolari
- sangue nelle urine
- problemi renali
- dolore al petto
- edema (accumulo di liquidi)
- febbre
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di lividi
- compromissione della guarigione delle ferite

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

- infezioni opportunistiche (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)
- tumore
- tumore del sistema linfatico
- melanoma
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, pelle e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi)
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni)
- tremore (agitazione)
- neuropatia (disturbo del sistema nervoso)
- ictus
- perdita dell' udito, ronzio
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni
- problemi al cuore che possono causare respiro corto o gonfiore a livello delle caviglie
- attacco di cuore
- una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno
- malattia polmonare che provoca respiro corto (inclusa infiammazione)
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone)
- versamento pleurico (accumulo anomalo di liquido nello spazio pleurico)
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena
- difficoltà nella deglutizione
- edema facciale (gonfiore del viso)
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea
- fegato grasso
- sudorazione notturna
- cicatrice
- anormale catabolismo muscolare
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi)
- sonno interrotto
- impotenza
- infiammazioni

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- 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 che può causare debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo)
- arresto cardiaco
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone)
- perforazione intestinale (foro nell'intestino)
- epatite
- 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 (i sintomi precoci includono malessere, febbre, mal di testa ed eruzione cutanea)
- edema facciale (gonfiore del viso) associato a reazioni allergiche
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria)
- sindrome simile al lupus
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle)
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro tumore del sangue che spesso risulta fatale)
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- sarcoma di Kaposi, un raro tumore associato all'infezione da herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi appare più comunemente come lesioni viola sulla pelle.
- insufficienza epatica
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare)
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti l'aumento di peso è stato basso)

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con Yuflyma possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono interessare 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 interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi
- riduzione delle piastrine nel sangue
- aumento dell'acido urico nel sangue
- alterazione del sodio nel sangue
- riduzione del calcio nel sangue

- riduzione del fosfato nel sangue
- aumento dello zucchero nel sangue
- aumento della lattato deidrogenasi nel sangue
- presenza di autoanticorpi nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue

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

- livelli elevati di bilirubina (esame del sangue relativo al fegato)

Raro (può interessare 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 o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yuflyma

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/imballaggio esterno dopo la scritta Scad..

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

Tenere la siringa pre-riempita con il dispositivo di sicurezza per l'ago nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Condizioni di conservazione alternative:

Quando necessario (per esempio quando viaggia) una singola siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago di Yuflyma può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 31 giorni; assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimossa dal frigorifero per essere conservata a temperatura ambiente, la siringa **deve essere usata entro 31 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. 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 Yuflyma

Il principio attivo è adalimumab.
Gli altri componenti sono acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, e acqua per

preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Yuflyma siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago e contenuto della confezione

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago è fornito come soluzione sterile di 80 mg di adalimumab disciolti in 0,8 mL di soluzione.

La siringa preriempita Yuflyma è una siringa di vetro contenente una soluzione di adalimumab. La confezione da 1 siringa preriempita viene fornita con 2 tamponi imbevuti di alcol (1 di riserva).

La siringa preriempita di Yuflyma è una siringa di vetro con protezione dell'ago contenente una soluzione di adalimumab. La 1 siringa preriempita con confezione di protezione dell'ago viene fornita con 2 tamponi imbevuti di alcol (1 di riserva).

Yuflyma può essere disponibile come siringa pre-riempita e/o penna pre-riempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d'informazioni

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

7. Istruzioni per l'uso

- Le seguenti istruzioni spiegano come effettuare l'autoiniezione sottocutanea di Yuflyma utilizzando la siringa pre-riempita. Prima di tutto legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo.
- Riceverà istruzioni dal medico, dall'infermiere o dal farmacista sulla tecnica dell'autoiniezione.
- **Non** proceda all'iniezione da solo finché non è sicuro di aver capito come preparare ed eseguire l'iniezione.
- Dopo adeguate istruzioni l'iniezione può essere eseguita da lei o da altre persone quali, ad esempio, un familiare o un amico.
- Usi ciascuna siringa pre-riempita esclusivamente per una sola iniezione.

Yuflyma Siringa pre-riempita

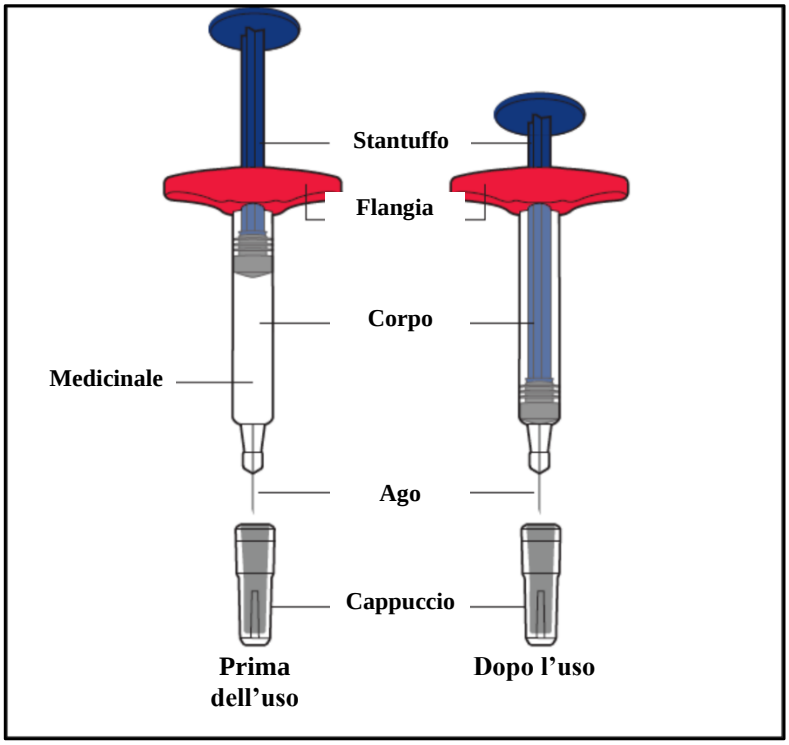


Figura A

Non usi la siringa pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata.
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

Rimuova il tappo dell'ago solo immediatamente prima dell'iniezione. Tenga Yuflyma fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

1. Prepari i materiali per l'iniezione

a. Prepari una superficie piana pulita, ad esempio un tavolo o ripiano, in un luogo ben illuminato.

b. Rimuova 1 siringa pre-riempita dalla scatola conservata in frigorifero.

- Quando rimuove la siringa pre-riempita dalla scatola la tenga per il corpo. **Non** tocchi lo stantuffo.

c. Si assicuri di avere i seguenti materiali:
- Siringa pre-riempita
- tampone imbevuto di alcol

Non compreso nella scatola:
- batuffolo di cotone idrofilo o garza
- cerotto adesivo
- contenitore per smaltimento di materiale tagliente

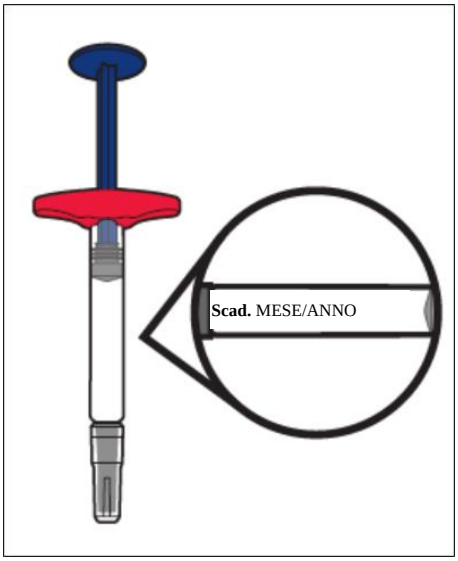


Figura B

2. Ispezioni la siringa pre-riempita

a. Si assicuri di avere il medicinale (Yuflyma) e il dosaggio corretti.
b. Guardi la siringa pre-riempita e si accerti che non sia incrinata o danneggiata.
c. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa pre-riempita.

Non usi la siringa pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

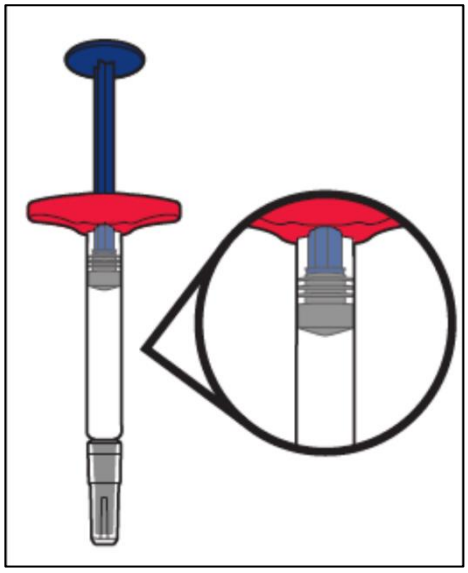


Figura C

3. Ispezioni il farmaco

a. Guardi il farmaco per confermare che il liquido sia limpido, da incolore a marrone chiaro e privo di particelle.

- **Non** usi la siringa pre-riempita se il liquido è: di colore alterato (giallo o marrone scuro), torbido o contiene particelle.

- Potrebbe vedere bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.

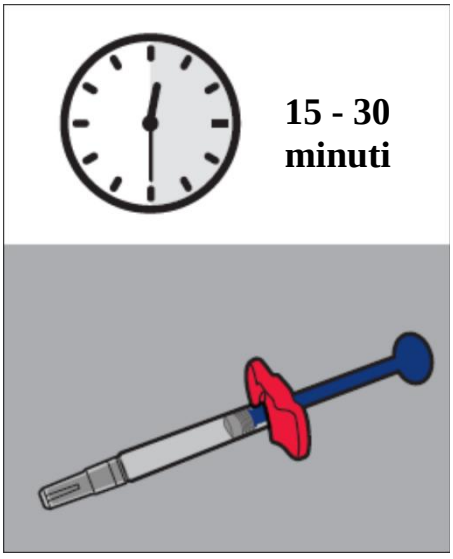


Figura D

4. Attenda 15-30 minuti

a. Lasci la siringa pre-riempita a temperatura ambiente per 15-30 minuti in modo che si possa scaldare.

- **Non** riscaldi la siringa pre-riempita utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

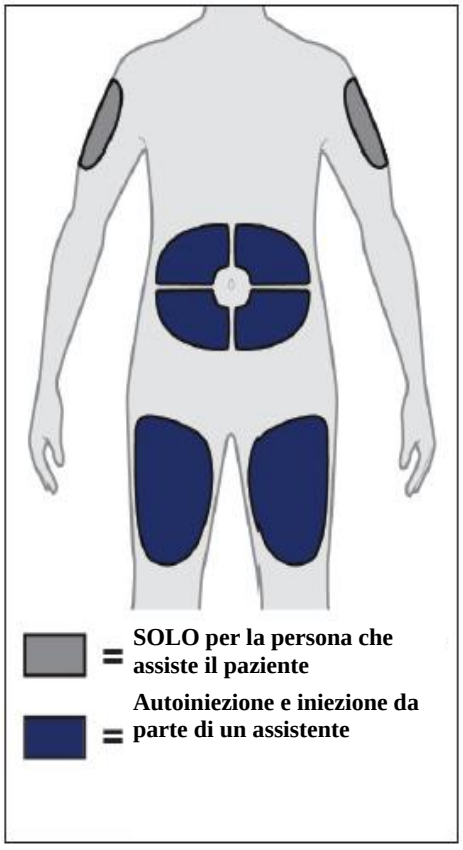


Figura E

5. Scelga un sito d'iniezione appropriato

a. Può eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore della coscia
- nell'addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- nella zona esterna della parte superiore del braccio (SOLO se Lei è una persona che assiste il paziente).

- **Non** esegua l'iniezione in aree cutanee entro 5 cm dal Suo ombelico o in un'area arrossata, dura, dolorante, danneggiata, livida, o che presenta cicatrici.
- Se ha la psoriasi, **non** esegua l'iniezione su nessuna macchia in rilievo, ispessita, arrossata o squamosa né su nessuna lesione cutanea.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso gli indumenti.

b. Esegua una rotazione del sito d'iniezione ogni volta che somministra un iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere ad almeno 3 cm di distanza dal sito d'iniezione utilizzato in precedenza.

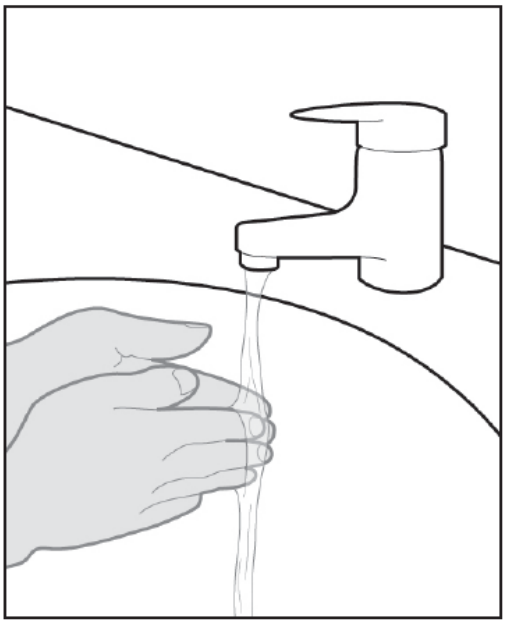


Figura F

6. Si lavi le mani.

a. Si lavi le mani con acqua e sapone e le asciughi accuratamente.

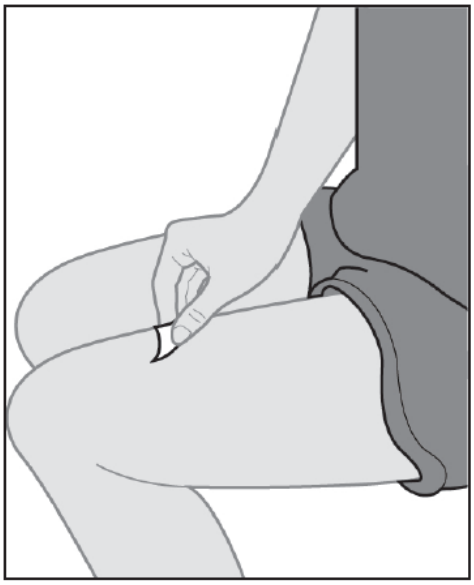


Figura G

7. Pulisca il sito d'iniezione

a. Pulisca il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcol eseguendo un movimento circolare.
b. Lasci asciugare la pelle prima dell'iniezione.

- **Non** soffi sul sito d'iniezione né lo tocchi nuovamente prima di eseguire l'iniezione.

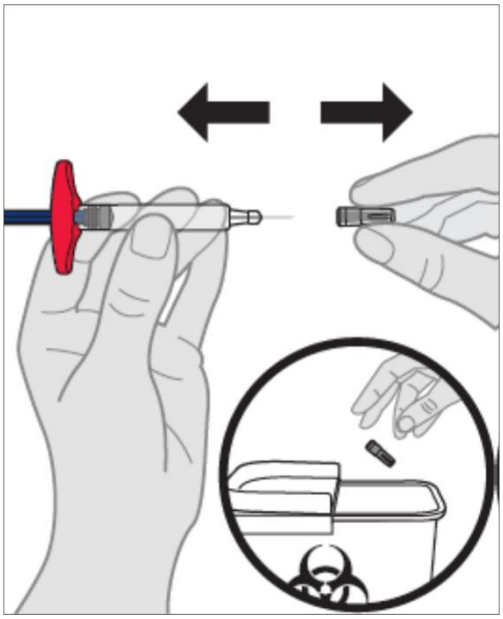


Figura H

8. Rimuova il cappuccio

a. Rimuova il cappuccio tenendo il corpo della siringa pre-riempita con una mano. Tiri delicatamente il cappuccio con l'altra mano.

- **Non** rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione
- **Non** tocchi l'ago. Ciò potrebbe comportare una lesione da puntura da ago.
- **Non** riposizioni il cappuccio sulla siringa pre-riempita. Smaltisca immediatamente il cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.
- È normale vedere fuoriuscire alcune gocce di liquido dall'ago.

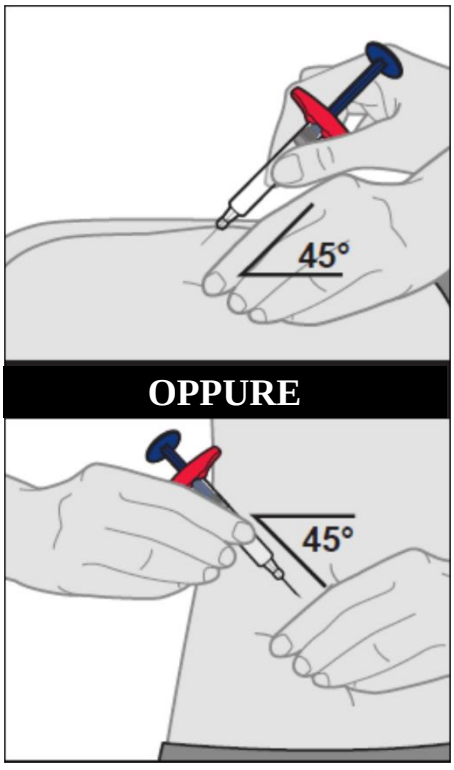


Figura I

9. Inserisca la siringa pre-riempita nel sito d'iniezione

a. Con una mano stringa delicatamente la pelle per creare una piega nel sito d'iniezione

.

b. Tenendo la siringa pre-riempita dal corpo, inserisca l'ago completamente nella piega della pelle con un'angolatura di 45 gradi con un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.

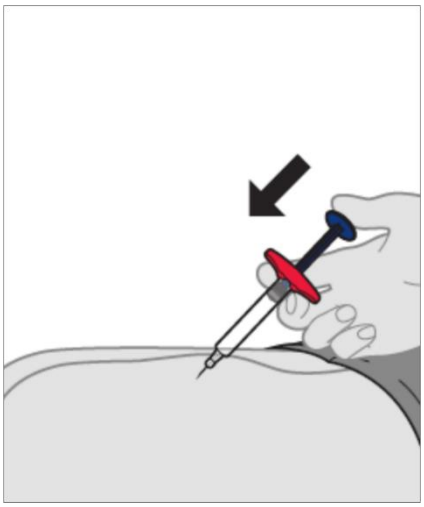


Figura J

10. Esegua l'iniezione

a. Una volta inserito l'ago, lasci andare la pelle pizzicata.
b. Spinga lentamente e completamente lo stantuffo verso il basso fino ad iniettare tutto il liquido e a svuotare la siringa.

- **Non** cambi la posizione della siringa pre-riempita una volta iniziata l'iniezione.

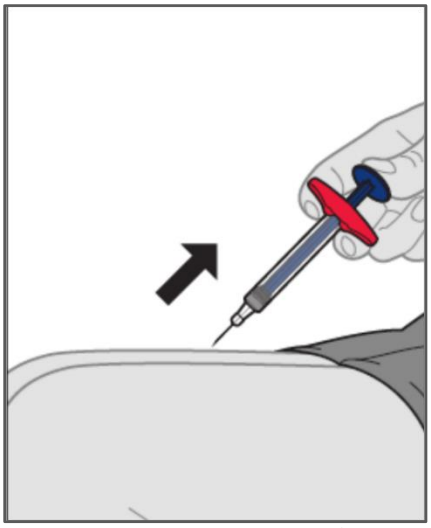


Figura K

11. Rimuova la siringa pre-riempita dal sito d'iniezione e si occupi del sito d'iniezione

a. Una volta svuotata la siringa pre-riempita, la rimuova dalla pelle con la stessa angolazione con cui l'ha inserita.
b. Medichi il sito d'iniezione premendo delicatamente su di esso, senza strofinare, un batuffolo di cotone idrofilo o una garza e, se necessario, applichi un cerotto. Può verificarsi un sanguinamento.

- **Non** riutilizzi la siringa pre-riempita.
- **Non** tocchi l'ago e non lo copra col cappuccio.
- **Non** strofini il sito d'iniezione.

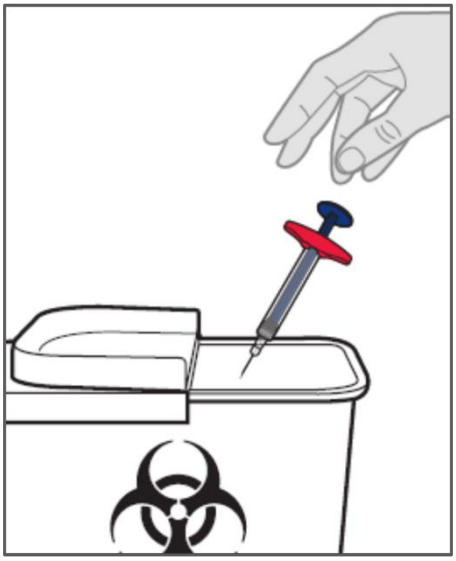


Figura L

12. Smaltisca la siringa pre-riempita

- **Non** riposizioni il cappuccio sulla siringa pre-riempita.
  a. Getti via la siringa pre-riempita usata in un contenitore speciale per lo smaltimento di oggetti taglienti, come da istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere.
  b. Il tampone imbevuto di alcol e l'imballaggio possono essere messi nei rifiuti domestici.
- Tenga sempre le siringa pre-riempita e il contenitore speciale per rifiuti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Yuflyma siringa pre-riempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

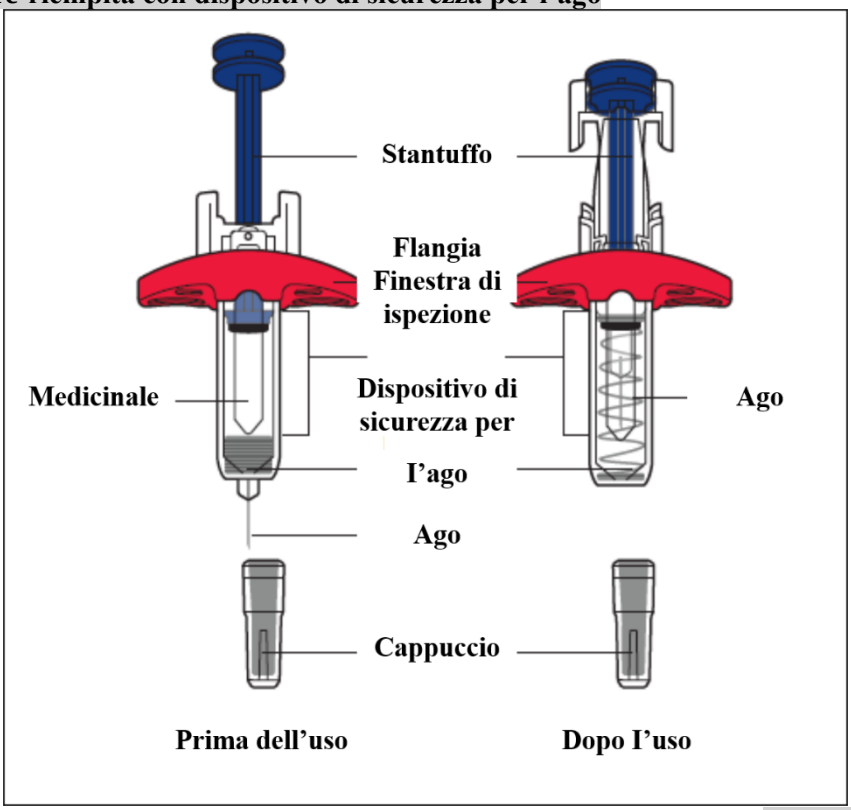


Figura A

Non usi la siringa pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata.
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

Rimuova il tappo dell'ago solo immediatamente prima dell'iniezione. Tenga Yuflyma fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

1. Prepari i materiali per l'iniezione

a. Prepari una superficie piana pulita, ad esempio un tavolo o ripiano, in un luogo ben illuminato.
b. Rimuova 1 siringa pre-riempita dalla scatola conservata in frigorifero.
• Quando rimuove la siringa pre-riempita dalla scatola la tenga per il corpo. **Non** tocchi lo stantuffo.
c. Si assicuri di avere i seguenti materiali:
- Siringa pre-riempita
- tampone imbevuto di alcol

Non compreso nella scatola:
- batuffolo di cotone idrofilo o garza
- cerotto adesivo
- contenitore per smaltimento di materiale tagliente

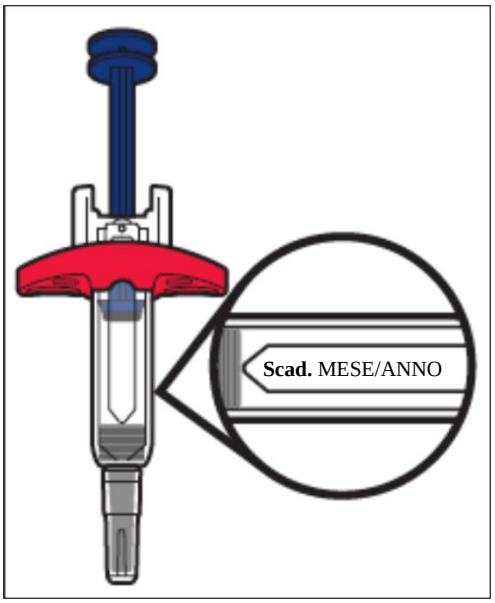


Figura B

2. Ispezioni la siringa pre-riempita

a. Si assicuri di avere il medicinale (Yuflyma) e il dosaggio corretti
b. Guardi la siringa pre-riempita e si accerti che non sia incrinata o danneggiata.
c. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa pre-riempita.

Non usi la siringa pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata
- la data di scadenza è stata superata.
- è caduta su una superficie dura.

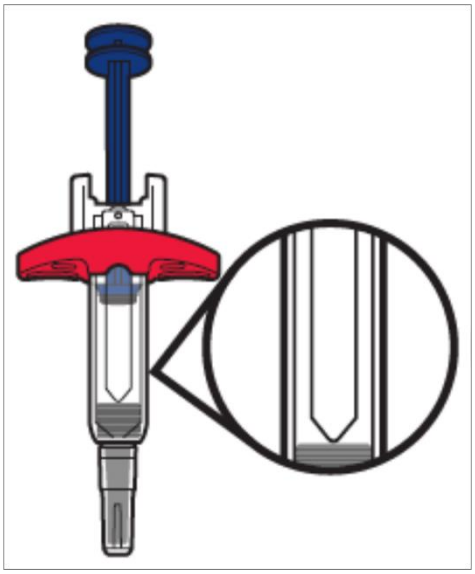


Figura C

3. Ispezioni il farmaco

a. Guardi il farmaco per confermare che il liquido sia limpido, da incolore a marrone chiaro e privo di particelle.

- **Non** usi la siringa pre-riempita se il liquido è: di colore alterato (giallo o marrone scuro), torbido o contiene particelle.

- Potrebbe vedere bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.

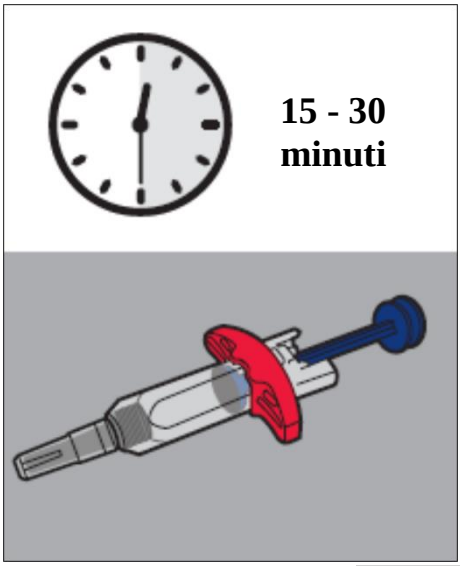


Figura D

4. Attenda 15-30 minuti

a. Lasci la siringa pre-riempita a temperatura ambiente per 15-30 minuti in modo che si possa scaldare.

- **Non** riscaldi la siringa pre-riempita utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

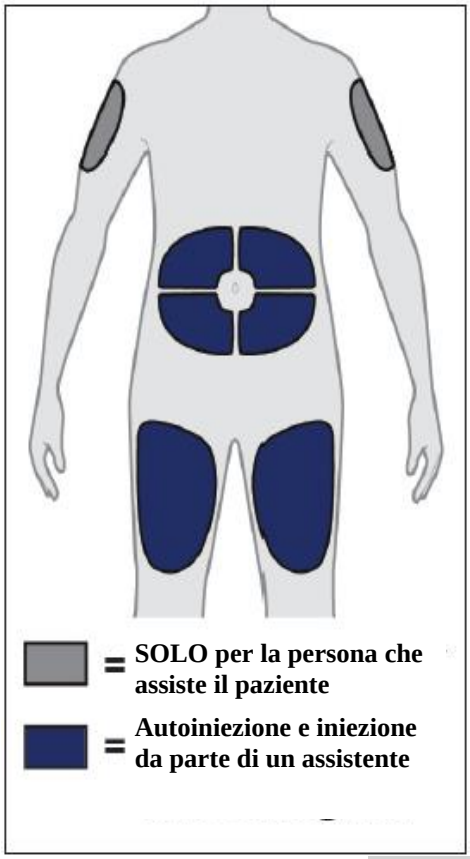


Figura E

5. Scelga un sito d'iniezione appropriato

a. Può eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore della coscia
- nell'addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- nella zona esterna della parte superiore del braccio (SOLO se Lei è una persona che assiste il paziente).

- **Non** esegua l'iniezione in aree cutanee entro 5 cm dal Suo ombelico o in un'area arrossata, dura, dolorante, danneggiata, livida, o dove ci sono cicatrici.
- Se ha la psoriasi, **non** esegua l'iniezione in nessuna macchia ispessita, arrossata o desquamata né su nessuna lesione della pelle.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso gli indumenti.

b. Esegua una rotazione del sito d'iniezione ogni volta che somministra un iniezione.
Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere ad almeno 3 cm di distanza dal sito d'iniezione utilizzato in precedenza.

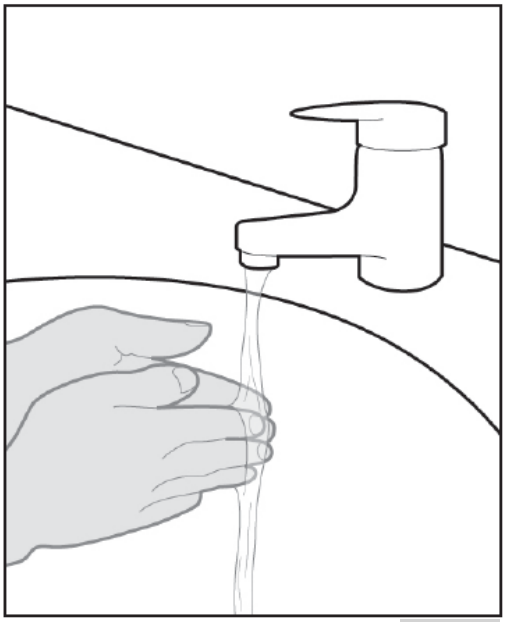


Figura F

6. Si lavi le mani.

a. Si lavi le mani con acqua e sapone e le asciughi accuratamente.

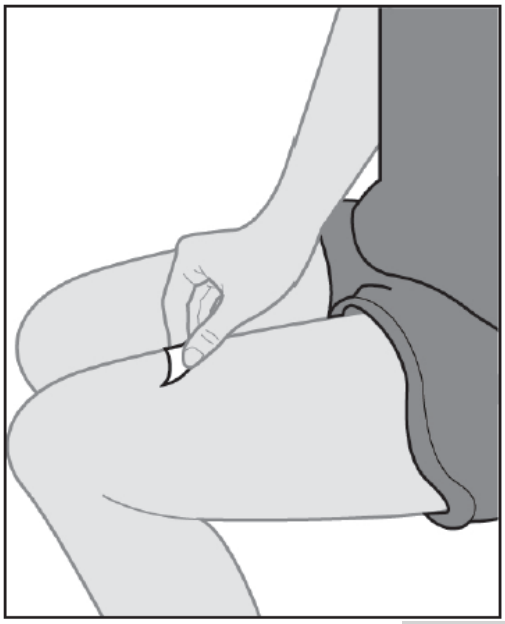


Figura G

7. Pulisca il sito d'iniezione

a. Pulisca il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcol eseguendo unmovimento circolare.
b. Lasci asciugare la pelle prima dell'iniezione.

• **Non** soffi sul sito d'iniezione né lo tocchi nuovamente prima di eseguire l'iniezione.

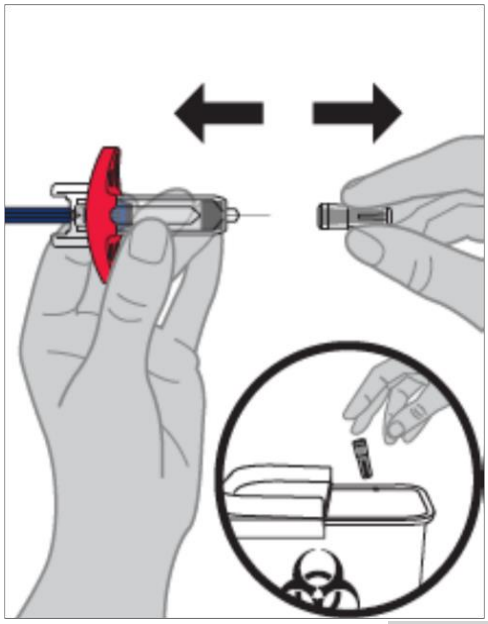


Figura H

8. Rimuova il cappuccio

a. Rimuova il cappuccio tenendo il corpo della siringa pre-riempita con una mano. Tiri delicatamente il cappuccio con l'altra mano.

- **Non** rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione
- **Non** tocchi l'ago. Ciò potrebbe comportare una lesione da puntura da ago.
- **Non** riposizioni il cappuccio sulla siringa pre-riempita. Smaltisca immediatamente il cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.
- È normale vedere fuoriuscire alcune gocce di liquido dall'ago.

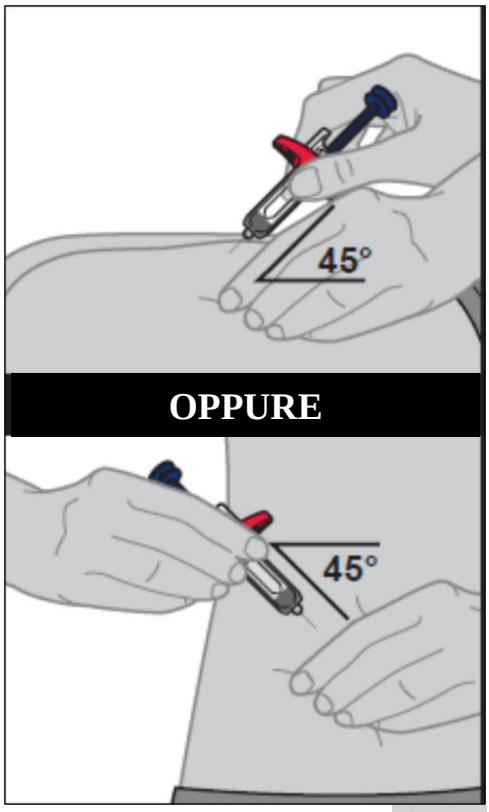


Figura I

9. Inserisca la siringa pre-riempita nel sito d'iniezione

a. Con una mano stringa delicatamente la pelle per creare una piega nel sito d'iniezione.

b. Tenendo la siringa pre-riempita dal corpo, inserisca competamente l'ago nella piega della pelle con un'angolatura di 45 gradi, utilizzando un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.

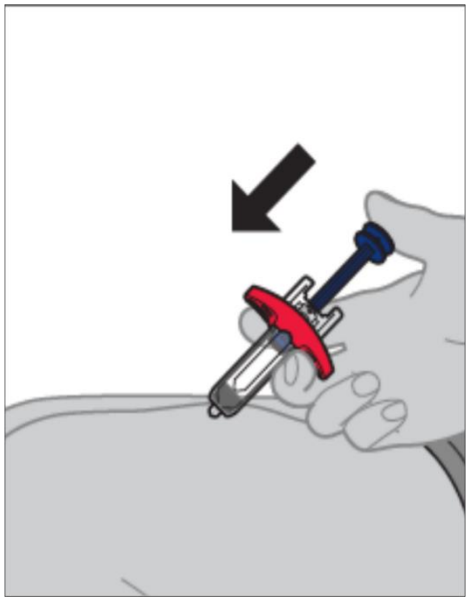


Figura J

10. Esegua l’iniezione

a. Una volta inserito l'ago, lasci andare la la pelle pizzicata.
b. Spinga lentamente e completamente lo stantuffo verso il basso fino ad iniettare tutto il liquido e a svuoti la siringa.

• **Non** cambi la posizione della siringa pre-riempita una volta iniziata l’iniezione.

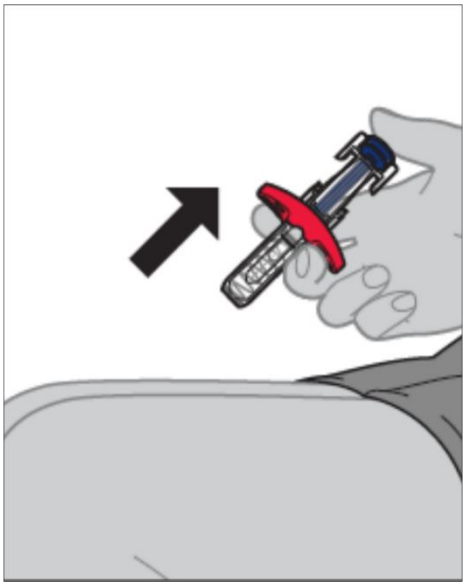


Figura K

11. Rimuova la siringa pre-riempita dal sito d’iniezione e si occupi del sito d’iniezione

a. Quando la siringa pre-riempita è vuota, sollevi lentamente il pollice dallo stantuffo fino a quando l’ago non è completamente coperto dal dispositivo di sicurezza per l'ago.
b. Medichi il sito d’iniezione premendo delicatamente, senza strofinare, un batuffolo di cotone o una garza sul sito e, se necessario applicando una benda adesiva. Può verificarsi un sanguinamento.

•**Non** riutilizzi la siringa pre-riempita.
•**Non** strofini il sito d’iniezione

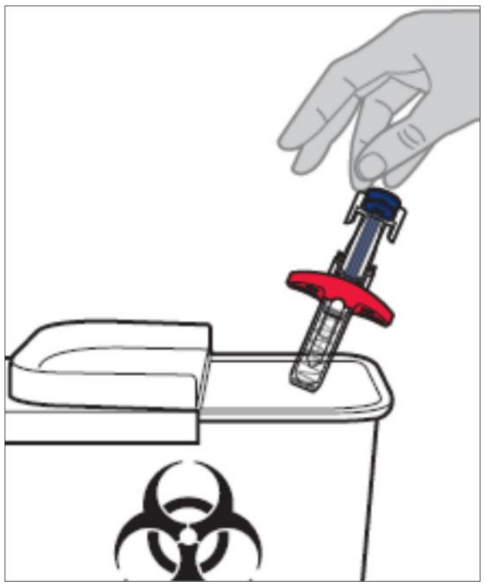


Figura L

12. Smaltisca la siringa pre-riempita

a. Getti via immediatamente la siringa pre-riempita usatain un apposito contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti come indicato dal Suo medico, infermiere o farmacista.

b. Il tampone imbevuto di alcol e l'imballaggio possono essere messi nei rifiuti domestici.

- Tenga sempre la siringa pre-riempita e il contenitore speciale per lo smaltimento degli oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yuflyma 80 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 usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico Le fornirà anche una **Scheda promemoria per il paziente**, che contiene importanti informazioni sulla sicurezza che Lei deve conoscere prima e durante il trattamento con Yuflyma. Tenga con sé la **Scheda Promemoria per il Paziente** durante il Suo trattamento e per 4 mesi dopo l'ultima iniezione di Yuflyma.
- 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 o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Yuflyma
3. Come usare Yuflyma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yuflyma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve

Yuflyma contiene il principio attivo adalimumab, un medicinale che agisce sul sistema immunitario (la difesa) del Suo organismo.

Yuflyma è indicato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Artrite reumatoide
- Psoriasi a placche
- Idrosadenite Suppurativa
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa
- Uveite non infettiva

Il principio attivo di Yuflyma, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano a un bersaglio specifico nel corpo.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, Yuflyma diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite reumatoide

L’artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni.

Yuflyma è utilizzato per il trattamento dell’artrite reumatoide da moderata a grave negli adulti. Lei potrebbe ricevere prima altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Yuflyma può essere anche usato per il trattamento dell’artrite reumatoide grave, attiva e progressiva, senza precedente trattamento con metotressato.

Yuflyma può rallentare la progressione del danno alle articolazioni causato dalla malattia infiammatoria e può aiutarle a muoversi più liberamente.

Il medico deciderà se Yuflyma deve essere usato con il metotressato o da solo.

Psoriasi a placche

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l’ispessimento e il sollevamento dal letto dell’unghia, che può essere doloroso.

Yuflyma è usato per trattare la psoriasi a placche cronica di grado da moderato a severo negli adulti.

Idrosadenite suppurativa

L’idrosadenite suppurativa (chiamata a volte acne inversa) è una malattia infiammatoria cronica della pelle e spesso è dolorosa. I sintomi possono includere noduli dolorosi e ascessi (cisti) che possono drenare pus. Più frequentemente colpisce aree specifiche della pelle, come la regione sottomammaria, le ascelle, l’interno cosce, l’inguine e le natiche. Nelle aree colpite si possono anche formare delle cicatrici.

Yuflyma è usato per trattare
- l’idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo negli adulti e
- l’idrosadenite suppurativa di grado da moderato a severo negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni.

Yuflyma può ridurre il numero di noduli e di ascessi provocati dalla malattia e il dolore che spesso è associato con la malattia. Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Malattia di Crohn

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria del tratto digerente. Yuflyma è usato per trattare
- malattia di Crohn di grado da moderato a severo negli adulti e
- malattia di Crohn di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Colite ulcerosa

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino crasso.

Yuflyma è usato per trattare

- la colite ulcerosa di grado da moderato a severo negli adulti e
- la colite ulcerosa di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

Uveite non infettiva

L'uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio. Yuflyma è usato per trattare

- 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.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell'occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). Yuflyma agisce riducendo questa infiammazione.

Inizialmente possono essere assunti altri farmaci. In caso non risponda adeguatamente a questi farmaci, Le sarà somministrato Yuflyma.

2. Cosa deve sapere prima di usare Yuflyma

Non usi Yuflyma:

- se è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- In presenza di tubercolosi attiva o altre infezioni gravi (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se ha segni o sintomi di infezione, per esempio, febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.

- In presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Yuflyma.

<u>Reazioni allergiche</u>

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

<u>Infezioni</u>

- In caso d'infezione, comprese infezioni a lungo termine o infezioni localizzate in una parte del corpo (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Yuflyma. Se ha dubbi, contatti il medico.

- È possibile contrarre più facilmente infezioni durante il trattamento con Yuflyma. Questo rischio può aumentare se ha problemi ai polmoni. Queste infezioni possono essere gravi ed includere:
  - tubercolosi
  - infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri
  - grave infezione del sangue (sepsi)

  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 dirle di interrompere Yuflyma per un periodo di tempo.

- Informi il medico se vive o viaggia in regioni dove le infezioni fungine sono molto comuni (ad esempio istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi).

- Informi il medico se ha avuto infezioni che continuano a ripresentarsi o se ha altre patologie che aumentano il rischio di infezione.

- Se ha più di 65 anni, potrebbe contrarre infezioni più facilmente mentre assume Yuflyma. Lei e il medico dovete prestare particolare attenzione ai segni di infezione durante il trattamento con Yuflyma. È importante comunicare al medico se manifesta sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

<u>Tubercolosi</u>

- È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se è stato a contatto con qualcuno che ha avuto la tubercolosi. Non deve assumere Yuflyma se è affetto da tubercolosi attiva.
  - Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con Yuflyma, il medico dovrà controllare se presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Yuflyma. 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**.
  - La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante lei abbia ricevuto un trattamento per la prevenzione della tubercolosi.
  - Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (ad esempio tosse che non scompare, perdita di peso, mancanza di energia, febbre leggera) o di altre infezioni.

<u>Epatite B</u>

- 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. Nei portatori di HBV, l'assunzione di Yuflyma può indurre il virus ad attivarsi nuovamente.
  - In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.

<u>Interventi chirurgici o procedure dentistiche</u>

- Prima di un intervento chirurgico o procedure dentistiche, informi il medico che sta prendendo Yuflyma. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di Yuflyma.

<u>Malattie demielinizzanti</u>

- Se è affetto da o sviluppa una malattia demielinizzante (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 Yuflyma. Informi il medico immediatamente nel caso in cui lei manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con Yuflyma.

    - Consulti il medico prima di sottoporsi a vaccinazioni.
    - Si raccomanda, se possibile, di sottoporre i bambini a tutte le vaccinazioni previste per la loro età prima di iniziare il trattamento con Yuflyma.
    - Se ha assunto Yuflyma durante la gravidanza, il bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione fino a circa 5 mesi dopo l'ultima somministrazione di Yuflyma ricevuta in gravidanza. È importante che lei riferisca al pediatra o ad altro operatore sanitario del suo utilizzo di Yuflyma durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il bambino deve ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso di lieve insufficienza cardiaca e di concomitante trattamento con Yuflyma, il medico dovrà attentamente valutare e seguire lo stato del suo cuore. È importante informare il medico se ha o ha avuto in passato gravi problemi al cuore. 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 è possibile usare Yuflyma.

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

Tumore

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con Yuflyma o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori.

    - I pazienti con artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma (un tumore che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo).
    - Se lei assume Yuflyma, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con Yuflyma, è stato osservato un tipo non comune e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina.
    - Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Nei pazienti che assumono Yuflyma, sono stati osservati casi di carcinoma cutaneo non melanotico.
    - Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso della terapia o successivamente ad essa 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.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con Yuflyma può portare alla manifestazione di una sindrome simile al lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Bambini e adolescenti

- Vaccinazioni: se possibile i bambini dovrebbero avere già fatto tutte le vaccinazioni prima di usare Yuflyma.

Altri medicinali e Yuflyma

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Non usi Yuflyma con medicinali che contengono i seguenti principi attivi a causa del rischio aumentato di avere infezioni gravi:

- anakinra
- abatacept.

Yuflyma può essere assunto con:
- metotressato
- altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (ad esempio sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale)
- steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- Deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne l'utilizzo per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con Yuflyma.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- Yuflyma deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto Yuflyma durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto Yuflyma.
- Yuflyma può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se assume Yuflyma 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 Yuflyma durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi tipo di vaccinazione. Per ulteriori informazioni sulle vaccinazioni consulti il paragrafo "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Yuflyma può avere un lieve effetto sulla sua capacità di guidare, andare in bicicletta o utilizzare macchinari. In seguito all'assunzione di Yuflyma, si possono avere disturbi della vista e la sensazione che l'ambiente in cui ci si trova ruoti.

Yuflyma contiene sodio

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

3. Come usare Yuflyma

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

Le dosi raccomandate di Yuflyma in ciascuna indicazione approvata sono elencate nella seguente tabella. Il medico potrebbe prescrivere un'altra concentrazione di Yuflyma se necessita di una dose differente.

Artrite reumatoide		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	40 mg a settimane alterne	Nell'artrite reumatoide si continua ad assumere il metotressato durante il trattamento con Yuflyma. Se il medico decide che il metotressato non è appropriato, Yuflyma può essere somministrato da solo. Se è affetto da artrite reumatoide e non assume metotressato in associazione a Yuflyma, il medico può decidere di prescriverle 40 mg di Yuflyma ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Psoriasi a placche		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne, a partire da una settimana dopo la prima dose.	In caso di risposta inadeguata il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.

Idrosadenite suppurativa		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno, per due giorni consecutivi), seguita da una dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno) due settimane più tardi.	Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

	Dopo altre due settimane, continuare con una dose di 40 mg ogni settimana o 80 mg ogni due settimane, come prescritto dal medico.	
Adolescenti da 12 a 17 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	Prima dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne, a partire dalla settimana successiva.	In caso di risposta inadeguata a Yuflyma 40 mg a settimane alterne, il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne. Si raccomanda di utilizzare tutti i giorni una soluzione di lavaggio antisettica sulle aree interessate.

Malattia di Crohn		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 40 kg	Prima dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Il medico può aumentare la dose a 40 mg ogni settimana o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con un peso minore di 40 kg	La prima dose da 40 mg, seguita da 20 mg due settimane dopo. Se è necessaria una risposta più rapida, il medico può prescrivere una prima dose da 80 mg (un'iniezione da 80 mg), seguita da 40 mg due settimane dopo. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Il medico può aumentare la frequenza della dose fino a 20 mg ogni settimana.

Colite ulcerosa		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o	Il medico può aumentare il dosaggio a 40 mg ogni settimana

	una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	o 80 mg a settimane alterne.
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso inferiore a 40 kg	Una dose iniziale di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg (una iniezione da 40 mg) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Si deve continuare ad assumere Yuflyma alla dose abituale, anche dopo aver compiuto 18 anni di età.
Bambini e adolescenti a partire da 6 anni di età e con peso pari o superiore a 40 kg	Una dose iniziale di 160 mg (due iniezioni da 80 mg in un giorno o una iniezione da 80 mg al giorno per due giorni consecutivi), seguita da 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno) dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 80 mg a settimane alterne.	Si deve continuare ad assumere Yuflyma alla dose abituale, anche dopo aver compiuto 18 anni di età.

Uveite non infettiva		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Adulti	Prima dose di 80 mg (una iniezione da 80 mg in un giorno), seguita da 40 mg a settimane alterne a partire da una settimana dopo la prima dose.	I corticosteroidi o gli altri farmaci che influiscono sul sistema immunitario potranno essere continuati durante il trattamento con Yuflyma. Yuflyma può essere anche somministrato in monoterapia.
Bambini e adolescenti a partire dai 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 40 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 20 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.
Bambini e adolescenti a partire da 2 anni di età con peso di almeno 30 kg	40 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 80 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 40 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.

Modo e via di somministrazione

Yuflyma è somministrato per iniezione sotto la pelle (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come somministrare Yuflyma sono descritte nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

Se usa più Yuflyma di quanto deve

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

Se dimentica di usare Yuflyma

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

Se interrompe il trattamento con Yuflyma

La decisione di interrompere l'uso di Yuflyma deve essere discussa con il medico. I sintomi possono ritornare se smette di usare Yuflyma.

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 Yuflyma.

Informi immediatamente il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni

- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica
- 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 di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare
- sensazione di debolezza/stanchezza
- tosse
- formicolio
- intorpidimento
- sdoppiamento della vista
- debolezza di braccia o gambe
- gonfiore o piaga aperta che non guarisce
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamento, pallore

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con Yuflyma.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito)
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, sinusite e polmonite)
- mal di testa
- dolore addominale
- nausea e vomito
- eruzione cutanea
- dolore muscoloscheletrico

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza)
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite)
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster)
- infezioni dell'orecchio
- infezioni orali (tra cui infezioni dei denti ed herpes labiali)
- infezioni dell'apparato riproduttivo
- infezione delle vie urinarie
- infezioni fungine
- infezioni a carico delle articolazioni
- tumori benigni
- tumore della pelle
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale)
- disidratazione
- cambiamenti di umore (inclusa depressione)
- ansia
- difficoltà a dormire
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento
- emicrania
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe)
- disturbi visivi
- infiammazione degli occhi
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi
- vertigini (sensazione di capogiro o rotazione)
- sensazione di battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna elevata
- vampate
- ematoma (accumulo di sangue al di fuori dei vasi sanguigni)
- tosse
- asma
- respiro affannoso
- sanguinamento gastrointestinale
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco)
- disturbo da reflusso acido
- sindrome sicca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca)
- prurito
- eruzione cutanea pruriginosa

- lividi
- infiammazione della pelle (come eczema)
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede
- aumento della sudorazione
- perdita di capelli
- insorgenza o peggioramento della psoriasi
- spasmi muscolari
- sangue nelle urine
- problemi renali
- dolore al petto
- edema (accumulo di liquidi)
- febbre
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di lividi
- compromissione della guarigione delle ferite

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

- infezioni opportunistiche (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)
- tumore
- tumore del sistema linfatico
- melanoma
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, pelle e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi)
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni)
- tremore (agitazione)
- neuropatia (disturbo del sistema nervoso)
- ictus
- perdita dell' udito, ronzio
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni
- problemi al cuore che possono causare respiro corto o gonfiore a livello delle caviglie
- attacco di cuore
- una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno
- malattia polmonare che provoca respiro corto (inclusa infiammazione)
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone)
- versamento pleurico (accumulo anomalo di liquido nello spazio pleurico)
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena
- difficoltà nella deglutizione
- edema facciale (gonfiore del viso)
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea
- fegato grasso
- sudorazione notturna
- cicatrice
- anormale catabolismo muscolare
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi)

- sonno interrotto
- impotenza
- infiammazioni

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- 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 che può causare debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo)
- arresto cardiaco
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone)
- perforazione intestinale (foro nell'intestino)
- epatite
- 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 (i sintomi precoci includono malessere, febbre, mal di testa ed eruzione cutanea)
- edema facciale (gonfiore del viso) associato a reazioni allergiche
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria)
- sindrome simile al lupus
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle)
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro tumore del sangue che spesso risulta fatale)
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- sarcoma di Kaposi, un raro tumore associato all'infezione da herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi appare più comunemente come lesioni viola sulla pelle.
- insufficienza epatica
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea accompagnata da debolezza muscolare)
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti l'aumento di peso è stato basso)

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con Yuflyma possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono interessare 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 interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi
- riduzione delle piastrine nel sangue

- aumento dell'acido urico nel sangue
- alterazione del sodio nel sangue
- riduzione del calcio nel sangue
- riduzione del fosfato nel sangue
- aumento dello zucchero nel sangue
- aumento della lattato deidrogenasi nel sangue
- presenza di autoanticorpi nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue

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

- livelli elevati di bilirubina (esame del sangue relativo al fegato)

Raro (può interessare 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 o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yuflyma

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/imballaggio esterno dopo la scritta Scad..

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 Yuflyma può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 31 giorni; assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimossa dal frigorifero per essere conservata a temperatura ambiente, la penna **deve essere usata entro 31 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. 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 Yuflyma

Il principio attivo è adalimumab.
Gli altri componenti sono acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Yuflyma penna pre-riempita e contenuto della confezione

Yuflyma 80 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita è fornita come soluzione sterile di 80 mg di adalimumab disciolti in 0,8 mL di soluzione.

Yuflyma penna pre-riempita è un sistema di iniezione monouso tramite ago con funzioni automatiche. Su ciascun lato della penna è presente una finestra attraverso cui è possibile vedere la soluzione di Yuflyma all'interno della penna.

La penna preriempita Yuflyma è disponibile in confezioni contenenti:
- 1 penna preriempita per uso paziente con 2 tamponi imbevuti di alcol (1 di riserva)
- 3 penne preriempite per uso paziente con 4 tamponi imbevuti di alcol (1 di riserva)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Yuflyma può essere disponibile come siringa pre-riempita e/o penna pre-riempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B toronyUngheria

Produttore

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel. +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

7. Istruzioni per l'uso

- Le seguenti istruzioni spiegano come effettuare l'autoiniezione sottocutanea di Yuflyma utilizzando la penna pre-riempita. Prima di tutto legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo.
- Riceverà istruzioni dal medico, dall'infermiere o dal farmacista sulla tecnica dell'autoiniezione.
- **Non** proceda all'iniezione da solo finché non è sicuro di aver capito come preparare ed eseguire l'iniezione.
- Dopo adeguate istruzioni l'iniezione può essere eseguita da lei o da altre persone quali, ad esempio, un familiare o un amico.
- Usi ciascuna penna pre-riempita esclusivamente per una sola iniezione.

Yuflyma Penna pre-riempita

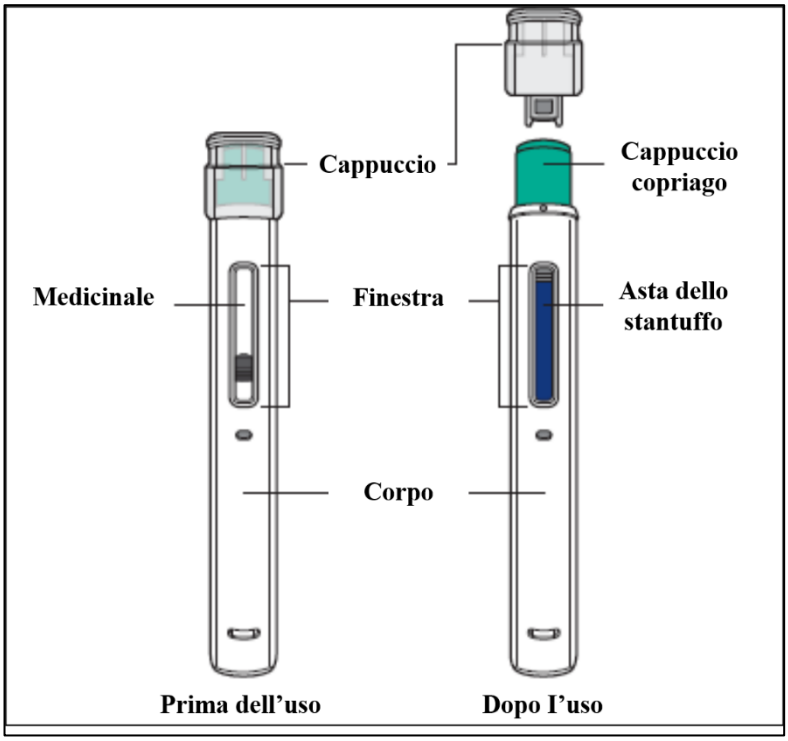


Figura A

Non usi la penna pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata.
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

Non rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione. Tenga Yuflyma fuori dalla portata dei bambini.

1. Prepari i materiali per l'iniezione

a. Prepari una superficie piana pulita, ad esempio un tavolo o ripiano, in un luogo ben illuminato.
b. Rimuova 1 penna pre-riempita dalla scatola conservata in frigorifero.
c. Si assicuri di avere i seguenti materiali:
- Penna pre-riempita
- 1 tampone imbevuto di alcol

Non compreso nella scatola:
- batuffolo di cotone idrofilo o garza
- cerotto adesivo
- contenitore per smaltimento di materiale tagliente

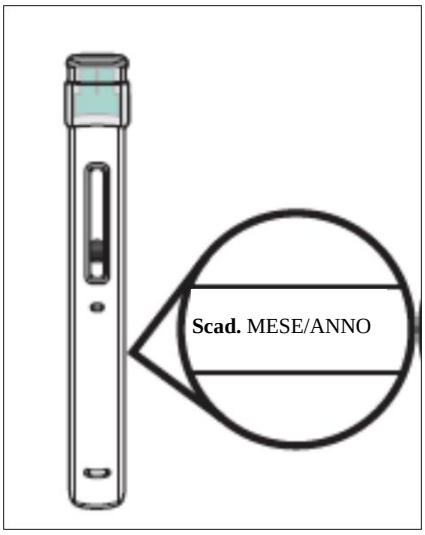


Figura B

2. Ispezioni la penna pre-riempita

a. Si assicuri di avere il medicinale (Yuflyma) e il dosaggio corretti
b. Guardi la penna pre-riempita e si accerti che non sia incrinata o danneggiata.
c. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della penna pre-riempita

Non usi la penna pre-riempita se:
- è incrinata o danneggiata
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

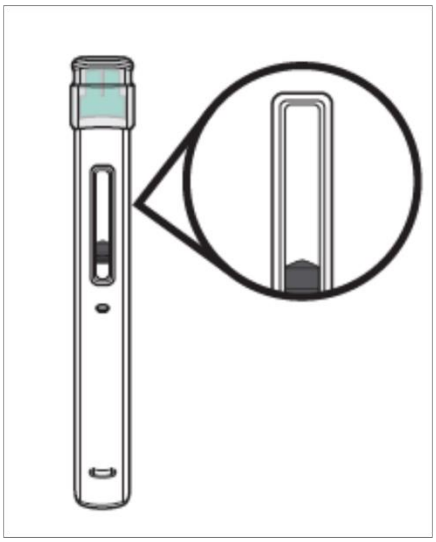


Figura C

3. Ispezioni il farmaco.

a.Guardi attraverso la finestra e si assicuri che il liquido sia limpido, da incolore a marrone chiaro e privo di particelle.

- **Non** usi la penna pre-riempita se il liquido è di colore alterato (giallo o marrone scuro), torbido o contiene particelle
- Potrebbe vedere bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.

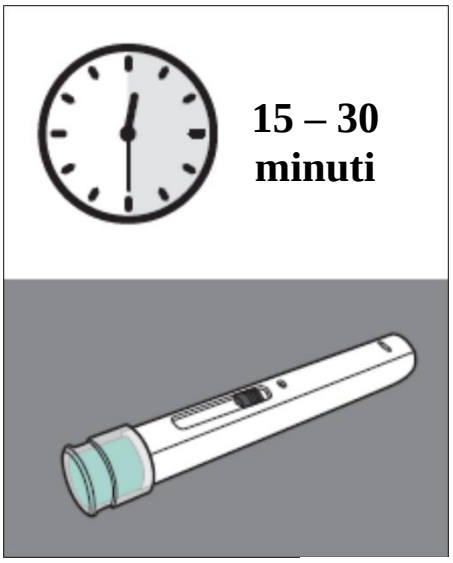


Figura D

4. Attenda 15-30 minuti

a. Lasci la penna pre-riempita a temperatura ambiente per 15-30 minuti in modo che si possa scaldare.

- **Non** riscaldi la penna pre-riempita utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

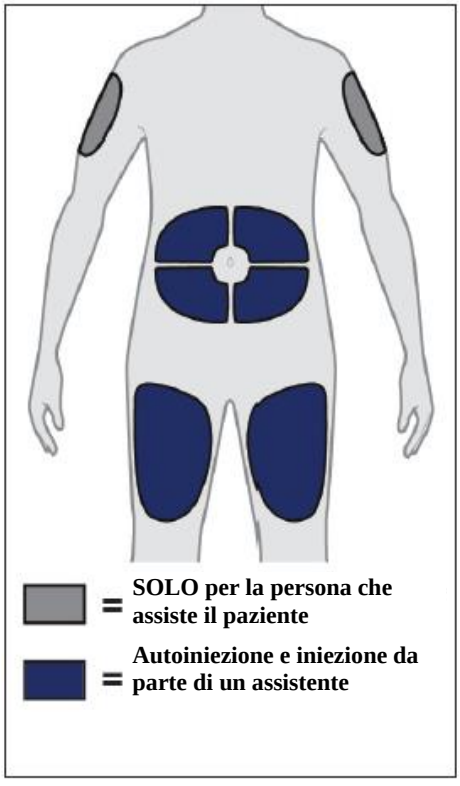


Figura E

5. Scelga un sito d'iniezione appropriato

a. Può eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore della coscia
- nell'addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- nella zona esterna della parte superiore del braccio (SOLO se Lei è una persona che assiste il paziente).

- **Non** esegua l'iniezione in aree cutanee entro 5 cm dal Suo ombelico o in un'area arrossata, dura, dolorante, danneggiata, livida, o con cicatrici.
- Se ha la psoriasi, non esegua l'iniezione in nessuna macchia rialzata, ispessita, arrossata o squamosa né su nessuna lesione cutanea.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso gli indumenti.

b. Esegua una rotazione del sito d'iniezione ogni volta che somministra un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere ad almeno 3 cm di distanza dal punto utilizzato in precedenza.

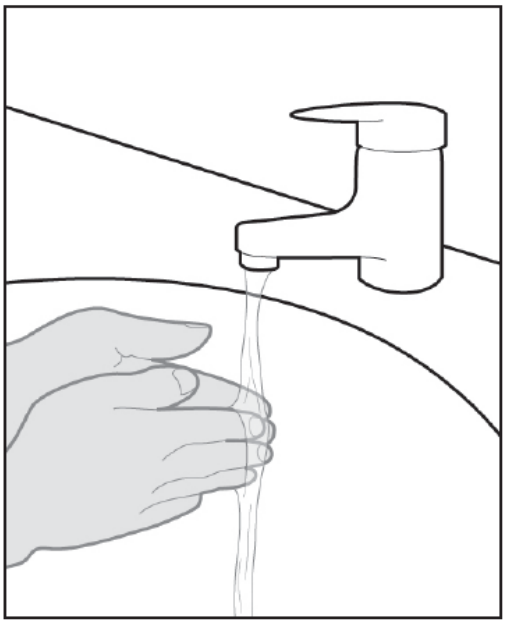


Figura F

6. Si lavi le mani.

a. Si lavi le mani con acqua e sapone e le asciughi accuratamente.

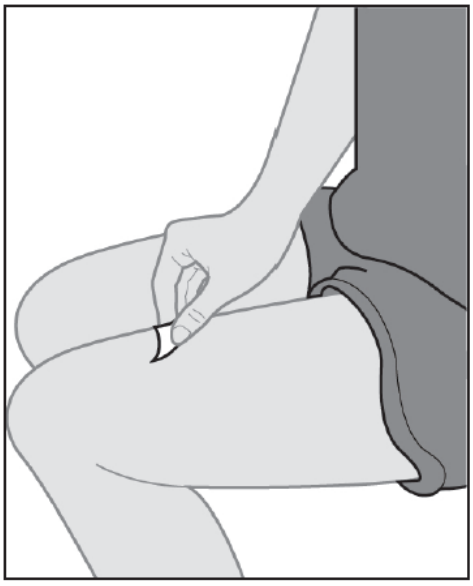


Figura G

7. Pulisca il sito d'iniezione

a. Pulisca il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcol eseguendo un movimento circolare.

b. Lasci asciugare la pelle prima dell'iniezione.

• **Non** soffi sul sito d'iniezione né lo tocchi nuovamente prima di eseguire l'iniezione.

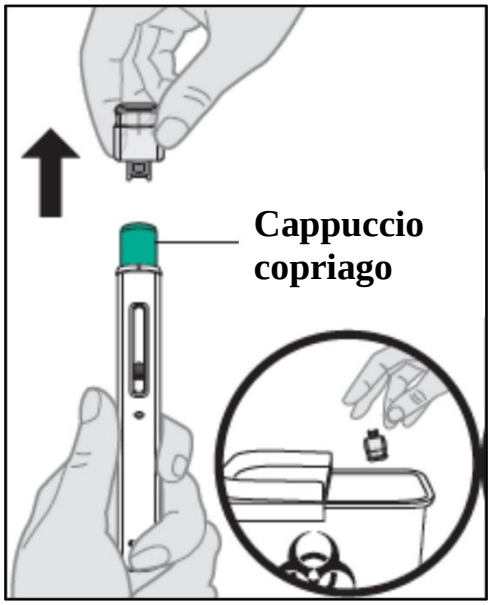


Figura H

8. Rimuova il cappuccio

a. Tenga con una mano la penna pre-riempita dal corpo con il cappuccio inserito. Tiri delicatamente il cappuccio con l'altra mano.

- **Non** rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione.
- **Non** tocchi l'ago né il cappuccio dell'ago. Farlo potrebbe comportare una lesione da puntura da ago.
- **Non** rimetta il cappuccio alla penna pre-riempita. Smaltisca immediatamente il cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.
- È normale vedere fuoriuscire alcune gocce di liquido dall'ago

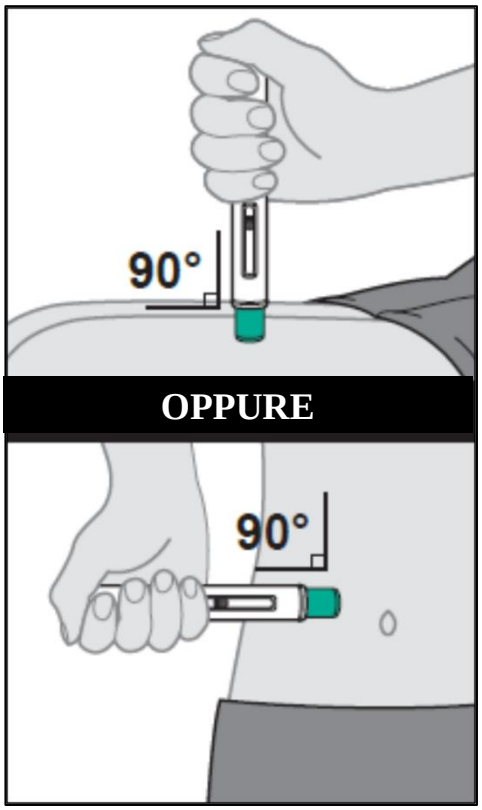


Figura I

9. Posizioni la penna pre-riempita sul sito d'iniezione.

a. Tenga la penna pre-riempita in modo da poter vedere la finestra.
b. Senza stringere né tirare la pelle, posizioni la penna pre-riempita sul sito d'iniezione a un'angolatura di 90 gradi.

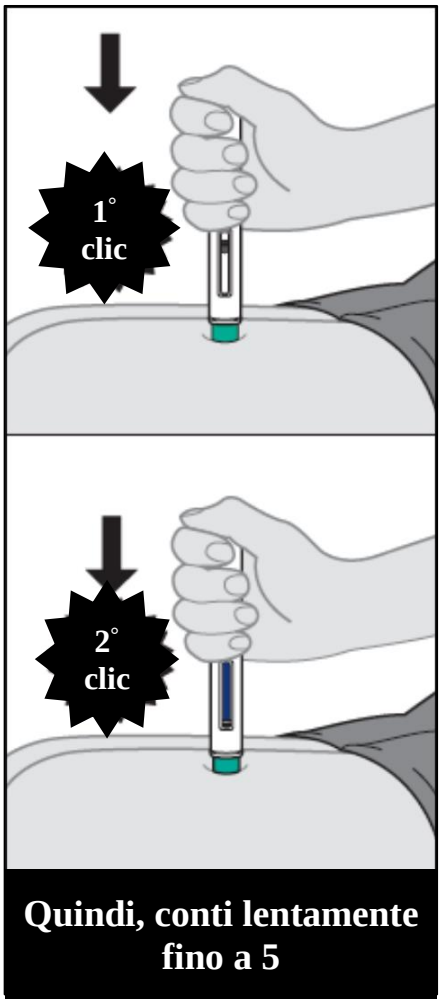


Figura J

10. Esegua l'iniezione

a. Prema con decisione la penna pre-riempita contro la pelle. Quando l'iniezione inizia sentirà un primo clic forte e chiaro, e lo stantuffo blu inizierà a riempire la finestra.

b. Continui a premere con decisione la penna pre-riempita contro la pelle fino a sentire un secondo clic forte e chiaro

c. Dopo aver sentito il secondo clic continui a tenere la penna pre-riempita ben salda contro la pelle e conti lentamente fino a 5 per avere la certezza di iniettare la dose completa.

• **Non** cambi la posizione della penna pre-riempita una volta iniziata l'iniezione.

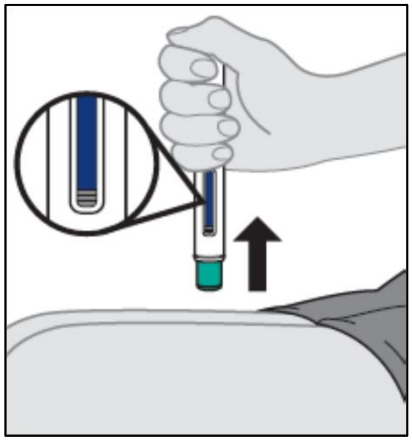


Figura K

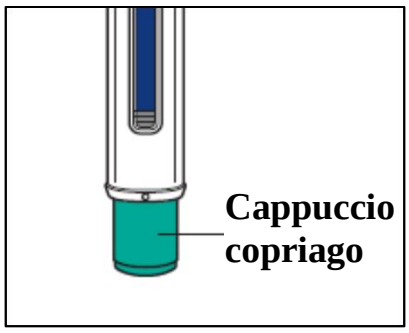


Figura L

11. Rimuova la penna pre-riempita dal sito d'iniezione e si occupi del sito di iniezione

a. Guardi la penna pre-riempita e si assicuri che l'asta dello stantuffo blu con il tappo grigio riempia completamente la finestra.

b. Rimuova la penna pre-riempita dalla pelle.

• Dopo che avrà rimosso la penna pre-riempita dal sito di iniezione, l'ago si coprirà automaticamente. **Non** rimetta il tappo alla penna.

• Se la finestra non è diventata completamente blu o se il farmaco viene ancora iniettato, significa che Lei non ha ricevuto una dose completa. Chiami immediatamente il Suo medico

c. Medichi il sito d'iniezione premendovi delicatamente sopra, senza strofinare, un batuffolo di cotone o una garza e, se necessario applicando una benda adesiva. Può verificarsi un sanguinamento.

• **Non** riusi la penna pre-riempita.
• **Non** strofini il sito di iniezione.

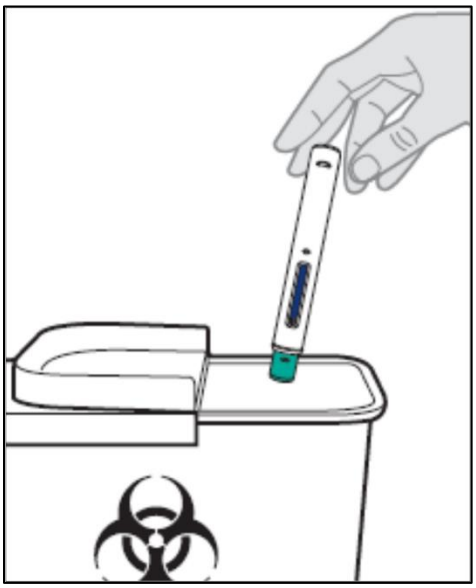


Figura M

12. Smaltisca la penna pre-riempita

a. Getti via immediatamente la penna pre-riempita usata in un contenitore speciale per lo smaltimento di oggetti taglienti, come da istruzioni del Suo medico, dell'infermiere o del farmacista.

b.Il tampone imbevuto di alcol e l'imballaggio possono essere messi nei rifiuti domestici.

• Tenga sempre le penna pre-riempita e il contenitore speciale per oggetti taglienti lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Yuflyma 20 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 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 il bambino inizi ad assumere Yuflyma e durante il trattamento con Yuflyma. Lei o il bambino conservate questa **Scheda Promemoria per il Paziente**.
- 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, perchè 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 Yuflyma e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino usi Yuflyma
3. Come usare Yuflyma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yuflyma
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Yuflyma e a cosa serve

Yuflyma contiene il principio attivo adalimumab.

Yuflyma è indicato per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Artrite idiopatica giovanile poliarticolare
- Artrite associata ad entesite
- Psoriasi a placche pediatrica
- Malattia di Crohn in pazienti pediatrici
- Uveite pediatrica

Il principio attivo di Yuflyma, adalimumab, è un anticorpo monoclonale umano. Gli anticorpi monoclonali sono proteine che si legano a un bersaglio specifico nel corpo.

Il bersaglio di adalimumab è una proteina denominata fattore di necrosi tumorale (TNFα), che è coinvolto nel sistema immunitario (di difesa) ed è presente a concentrazioni maggiori nelle malattie infiammatorie elencate sopra. Attraverso il legame al TNFα, Yuflyma diminuisce il processo infiammatorio di queste malattie.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare

L’artrite idiopatica giovanile poliarticolare è una malattia infiammatoria delle articolazioni che di solito inizia a manifestarsi durante l’infanzia.

Yuflyma è usato per trattare l’artrite idiopatica giovanile poliarticolare in pazienti di età pari o superiore a 2 anni. Inizialmente possono essere somministrati al bambino altri farmaci modificanti la malattia, come il metotressato. Se questi medicinali non funzionano bene abbastanza, al bambino sarà somministrato Yuflyma per trattare l’artrite idiopatica giovanile poliarticolare.

Il medico deciderà se Yuflyma deve essere usato con il metotressato o da solo.

Artrite associata ad entesite

L’artrite associata ad entesite è una malattia infiammatoria delle articolazioni e delle zone nelle quali i tendini si legano alle ossa.

Yuflyma è usato per trattare l’artrite associata ad entesite in pazienti di età pari o superiore a 6 anni. Inizialmente possono essere somministrati al bambino altri medicinali modificanti la malattia, come il metotressato. Se questi medicinali non funzionano bene abbastanza, al bambino sarà somministrato Yuflyma per trattare l’artrite associata ad entesite.

Psoriasi a placche pediatrica

La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa chiazze rossastre, squamose e indurite di pelle ricoperta da squame argentee. La psoriasi a placche può anche colpire le unghie, provocandone la rottura, l’ispessimento e il sollevamento dal letto dell’unghia, che può essere doloroso. Si ritiene che la psoriasi sia dovuta ad un problema del sistema immunitario che determina una produzione aumentata di cellule della pelle.

Yuflyma è usato per trattare la psoriasi a placche cronica di grado severo in bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni nei quali la terapia topica e le fototerapie non abbiano funzionato in modo ottimale o non siano indicate.

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici

La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria del tratto digerente. Yuflyma è usato per trattare malattia di Crohn di grado da moderato a severo nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Al bambino possono essere somministrati inizialmente altri medicinali. Se questi medicinali non funzionano bene abbastanza, al bambino sarà somministrato Yuflyma per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

Uveite pediatrica

L’uveite non infettiva è una malattia infiammatoria che colpisce alcune parti dell'occhio. Yuflyma è usato per trattare bambini dai 2 anni di età con uveite cronica non infettiva con infiammazione che interessa la parte anteriore dell’occhio.

Questa infiammazione può portare a una diminuzione della visione e/o alla presenza di corpi mobili nell’occhio (punti neri o linee sottili che si muovono attraverso il campo visivo). Yuflyma agisce riducendo questa infiammazione.

Al bambino possono essere somministrati inizialmente altri medicinali. Se questi medicinali non funzionano bene abbastanza, al bambino sarà somministrato Yuflyma per ridurre i segni ed i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino usi Yuflyma

Non usi Yuflyma:

- Se il bambino è allergico ad adalimumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

- In presenza di tubercolosi attiva o altre infezioni gravi (vedere "Avvertenze e precauzioni"). È importante comunicare al medico se il bambino ha sintomi di infezione, ad esempio, febbre, ferite, sensazione di stanchezza, problemi dentali.

- In presenza di insufficienza cardiaca moderata o grave. È importante riferire al medico se c'è stata o è presente una condizione cardiaca grave (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Yuflyma.

Reazioni allergiche

- Se si verificano nel bambino reazioni allegiche con sintomi quali senso d'oppressione toracica, respiro sibilante, capogiro, gonfiore o eruzione cutanea, non somministri più Yuflyma e contatti immediatamente il medico considerato che, in rari casi, queste reazioni possono essere pericolose per la vita.

Infezioni

- Se il bambino ha un'infezione, comprese infezioni a lungo termine o infezioni in una parte del corpo (per esempio, ulcere alle gambe) consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Yuflyma. Se ha dubbi, contatti il medico.

- È possibile che il bambino contragga più facilmente infezioni durante il trattamento con Yuflyma. Questo rischio può aumentare se il bambino ha problemi con i suoi polmoni. Queste infezioni possono essere gravi ed includere:
  - tubercolosi
  - infezioni causate da virus, funghi, parassiti o batteri
  - grave infezione del sangue (sepsi)

  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 dirle di interrompere Yuflyma per un periodo di tempo.

- Avvisi il medico se il bambino risiede o viaggia in regioni dove le infezioni fungine, come l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi o la blastomicosi, sono endemiche.

- Avvisi il medico se il bambino ha avuto infezioni recidivanti o se presenta condizioni che aumentano il rischio di infezione.

- Il bambino e il pediatra devono prestare paricolare attenzione ai segni di infezione mentre il bambino è in trattamento con Yuflyma. È importante informare il pediatra se compaiono i sintomi di infezioni quali febbre, ferite, sensazione di stanchezza o problemi dentali.

Tubercolosi

- Poiché si sono verificati dei casi di tubercolosi in pazienti sottoposti a trattamento con Yuflyma, il

medico dovrà controllare se il bambino presenta segni o sintomi tipici della tubercolosi prima di iniziare la terapia con Yuflyma. Questo comporterà una valutazione medica approfondita dell'anamnesi del bambino e appropriati esami clinici (ad esempio 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 bambino.

- È molto importante comunicare al medico se ha mai avuto la tubercolosi, o se è stato a contatto con qualcuno che ha avuto la tubercolosi. Non deve assumere Yuflyma se è affetto da tubercolosi attiva.
- La tubercolosi si può manifestare durante la terapia nonostante il bambino abbia ricevuto un trattamento per la prevenzione della tubercolosi.
- Contatti immediatamente il medico se durante o dopo la terapia compaiono sintomi di tubercolosi (ad esempio tosse che non scompare, perdita di peso, mancanza di energia, febbre leggera) o di altre infezioni.

Epatite B

- È molto importante comunicare al medico se il 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 possa essere a rischio di contrarre il virus dell'epatite B.
  - Il medico La deve testare per l'infezione da virus dell'epatite B. Nei portatori di HBV, l'assunzione di Yuflyma può indurre il virus ad attivarsi nuovamente.
  - In alcuni rari casi, soprattutto se il paziente è sottoposto a terapia con altri farmaci che sopprimono il sistema immunitario, la riattivazione del virus dell'epatite B può mettere a repentaglio la vita del paziente.

Interventi chirurgici o procedure dentistiche

- Se il bambino deve essere sottoposto ad un intervento chirurgico o a procedure dentistiche, informi il medico che il bambino sta prendendo Yuflyma. Il medico potrebbe consigliare la sospensione temporanea di Yuflyma.

Malattie demielinizzanti

- Se il bambino è affetto da o sviluppa una malattia demielinizzante (malattia che colpisce lo strato isolante attorno ai nervi, come la sclerosi multipla), il medico deciderà se per lui è il caso di iniziare o continuare il trattamento con Yuflyma. Informi il medico immediatamente nel caso in cui il bambino manifesti sintomi quali variazioni nella visione, debolezza di braccia o gambe o intorpidimento o formicolio che interessi qualsiasi parte del corpo.

Vaccinazioni

- Certi vaccini possono causare infezioni e non devono essere somministrati durante il trattamento con Yuflyma.

  - Consulti il medico prima di sottoporre il bambino a vaccinazioni.
  - Si raccomanda, se possibile, di sottoporre i bambini a tutte le vaccinazioni previste per la loro età prima di iniziare il trattamento con Yuflyma.
  - Se il paziente è una ragazza che ha assunto Yuflyma durante la gravidanza, il figlio potrebbe avere un maggior rischio di contrarre tale infezione fino a circa 5 mesi dopo dall'ultima dose assunta dalla ragazza durante la gravidanza. È importante riferire al pediatra o ad altro operatore sanitario che la ragazza ha assunto Yuflyma durante la gravidanza, cosicché possano decidere quando il figlio debba ricevere qualsiasi tipo di vaccinazione.

Insufficienza cardiaca

- In caso il bambino abbia una lieve insufficienza cardiaca e venga trattato con Yuflyma, lo stato della sua insufficienza cardiaca deve essere monitorato attentamente dal medico. È importante informare il medico in merito a eventuali problemi al cuore, sia passati che presenti. Se lui/lei sviluppa nuovi sintomi di insufficienza cardiaca o se i sintomi già esistenti dovessero peggiorare (ad es. respiro corto o gonfiore dei piedi), contatti immediatamente il medico. Il medico deciderà se il bambino può assumere Yuflyma.

Febbre, lividi, sanguinamento o pallore

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

Tumore

- Nei pazienti, sia bambini sia adulti, sottoposti a trattamento con Yuflyma o con altri farmaci anti-TNF, si sono manifestati molto raramente alcuni tipi di tumori.
    - I pazienti con artrite reumatoide di grave entità da molto tempo possono presentare un rischio superiore alla media di sviluppare un linfoma (un tumore che colpisce il sistema linfatico) e leucemia (un tumore che colpisce il sangue e il midollo osseo).
    - Se il bambino assume Yuflyma, il rischio di contrarre linfomi, leucemia o altri tumori può aumentare. In rare circostanze, nei pazienti sottoposti a terapia con Yuflyma, è stato osservato un tipo specifico e grave di linfoma. Alcuni di questi pazienti erano anche in terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina.
    - Avvisi il medico se sta assumendo azatioprina o 6-mercaptopurina con Yuflyma.
    - Nei pazienti che assumono Yuflyma, sono stati osservati casi di carcinoma cutaneo non melanotico.
    - Se dovessero comparire nuove lesioni cutanee nel corso della terapia o successivamente ad essa o se l'aspetto delle lesioni già esistenti si dovesse modificare, lo riferisca al medico.

- Ci sono stati casi di neoplasie, 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, o fuma molto, deve discutere con il medico se è appropriato il trattamento con un anti-TNF.

Malattia autoimmune

- Raramente, il trattamento con Yuflyma può portare alla manifestazione di una sindrome simile al lupus. Informi il medico qualora si manifestino sintomi come eruzione cutanea persistente di natura inspiegabile, febbre, dolore alle articolazioni o stanchezza.

Altri medicinali e Yuflyma

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

Il bambino non deve usare Yuflyma con medicinali che contengono i seguenti principi attivi a causa del rischio aumentato di avere infezioni gravi:
- anakinra
- abatacept.

Yuflyma può essere assunto con:

- metotressato
- altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (ad esempio sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide e sali d'oro per via parenterale)
- steroidi o analgesici, compresi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Gravidanza e allattamento

- La ragazza deve considerare l'utilizzo di un'adeguata misura contraccettiva per prevenire una gravidanza e continuarne a utilizzarla per almeno 5 mesi dopo l'ultima terapia con Yuflyma.
- Se la ragazza è in stato di gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al suo medico circa l'assunzione di questo medicinale.
- Yuflyma deve essere usato durante la gravidanza solo se necessario.
- Secondo uno studio sulla gravidanza, non è stato riscontrato un rischio maggiore di difetti alla nascita quando la madre aveva ricevuto Yuflyma durante la gravidanza, rispetto a madri che avevano la stessa patologia ma che non avevano ricevuto Yuflyma.
- Yuflyma può essere usato durante l'allattamento con latte materno.
- Se la ragazza ha assunto Yuflyma durante la gravidanza, il suo bambino potrebbe avere un maggior rischio di contrarre un'infezione.
- È importante informare il pediatra e altri operatori sanitari dell'utilizzo di Yuflyma durante la gravidanza, prima che il bambino riceva qualsiasi vaccinazione. Per maggiori informazione vaccinazioni consulti il paragrafo "Avvertenze e precauzioni".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Yuflyma contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 0,2 mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Yuflyma

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

Le dosi raccomandate di Yuflyma in ciascuna indicazione approvata sono elencate nella seguente tabella. Il medico potrebbe prescrivere un'altra concentrazione di Yuflyma se il bambino necessita di una dose differente.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 2 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non pertinente
Bambini e adolescenti dai 2 anni di età e con peso compreso tra 10 kg e meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non pertinente

Artrite associata ad entesite		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Bambini, adolescenti e adulti a partire dai 6 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Non pertinente
Bambini e adolescenti dai 6 anni di età e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	20 mg a settimane alterne	Non pertinente

Psoriasi a placche pediatrica		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Bambini e adolescenti dai 4 ai 17 anni di età con peso uguale o superiore a 30 kg	Prima dose di 40 mg, seguita da 40 mg una settimana più tardi. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Non pertinente
Bambini e adolescenti di età compresa tra 4 e 17 anni e con peso compreso tra 15 kg e meno di 30 kg	Prima dose di 20 mg, seguita da 20 mg una settimana più tardi. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Non pertinente

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con quale frequenza?**	**Note**
Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni con peso pari o superiore a 40 kg	Prima dose di 80 mg seguita da 40 mg due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il pediatra potrebbe prescrivere una dose iniziale di 160 mg, seguita da 80 mg dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 40 mg a settimane alterne.	Il pediatra potrebbe 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	Prima dose di 40 mg seguita da 20 mg due settimane più tardi. Se è necessario indurre una risposta più rapida, il pediatra potrebbe prescrivere una dose iniziale di 80 mg, seguita da 40 mg dopo due settimane. Successivamente, la dose abituale è di 20 mg a settimane alterne.	Il pediatra potrebbe aumentare la frequenza della dose a 20 mg ogni settimana.

Uveite pediatrica		
Età o peso corporeo	**Che quantità ne va assunta e con che frequenza?**	**Note**
Bambini e adolescenti dai 2 anni di età e con peso inferiore a 30 kg	20 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 40 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 20 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.
Bambini e adolescenti dai 2 anni di età e con peso uguale o superiore a 30 kg	40 mg a settimane alterne	Il medico potrebbe prescrivere una dose iniziale da 80 mg da somministrare una settimana prima dell'inizio della dose abituale da 40 mg a settimane alterne. L'uso di Yuflyma è raccomandato in associazione al metotressato.

Modo e via di somministrazione

Yuflyma è somministrato per iniezione sotto la pelle (per iniezione sottocutanea).

Istruzioni dettagliate su come somministrare Yuflyma sono descritte nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso".

Se usa più Yuflyma di quanto deve

Se accidentalmente inietta Yuflyma più frequentemente di quanto disposto dal medico o dal farmacista, contatti il medico o il farmacista informandoli che il bambino ha assunto più medicinale. Conservi sempre la scatola del medicinale, anche se vuota.

Se dimentica di usare Yuflyma

Se dimentica di fare un'iniezione al bambino, deve iniettare la dose successiva non appena se ne ricorda. Dopodiché dia al bambino la dose successiva regolarmente secondo lo schema posologico stabilito.

Se interrompe il trattamento con Yuflyma

La decisione di interrompere l'uso di Yuflyma deve essere discussa con il medico. I sintomi del bambino possono ritornare se interrompe il trattamento con Yuflyma.

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 Yuflyma.

Informi immediatamente il medico se nota una qualsiasi delle seguenti reazioni

- eruzione cutanea grave, orticaria o altri segni di reazione allergica

- 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 di infezione come febbre, sensazione di malessere, ferite, problemi dentali, bruciore nell'urinare
- sensazione di debolezza/stanchezza
- tosse
- formicolio
- intorpidimento
- sdoppiamento della vista
- debolezza di braccia o gambe
- gonfiore o piaga aperta che non guarisce
- segni e sintomi che suggeriscono la comparsa di disturbi a carico del sistema emopoietico, come la presenza di febbre persistente, lividi, sanguinamento, pallore

I sintomi sopra descritti possono essere segni dei seguenti effetti indesiderati, che sono stati osservati con Yuflyma.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- reazioni nella sede d'iniezione (tra cui dolore, gonfiore, arrossamento o prurito)
- infezioni delle vie respiratorie (tra cui raffreddore, naso che cola, sinusite e polmonite)
- mal di testa
- dolore addominale
- nausea e vomito
- eruzione cutanea
- dolore muscoloscheletrico

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infezioni gravi (tra cui setticemia ed influenza)
- infezioni intestinali (tra cui gastroenterite)
- infezioni della pelle (tra cui cellulite e infezione da Herpes Zoster)
- infezioni dell'orecchio
- infezioni orali (tra cui infezioni dei denti ed herpes labiali)
- infezioni dell'apparato riproduttivo
- infezione delle vie urinarie
- infezioni fungine
- infezioni a carico delle articolazioni
- tumori benigni
- tumore della pelle
- reazioni allergiche (tra cui allergia stagionale)
- disidratazione
- cambiamenti di umore (inclusa depressione)
- ansia
- difficoltà a dormire
- disturbi della sensibilità come formicolii, sensazione di fitte o intorpidimento
- emicrania
- compressione di radice nervosa (tra cui dolore lombare e dolore alle gambe)

- disturbi visivi
- infiammazione degli occhi
- infiammazione delle palpebre e tumefazione degli occhi
- vertigini (sensazione di capogiro o rotazione)
- sensazione di battito cardiaco accelerato
- pressione sanguigna elevata
- vampate
- ematoma (accumulo di sangue al di fuori dei vasi sanguigni)
- tosse
- asma
- respiro affannoso
- sanguinamento gastrointestinale
- dispepsia (indigestione, gonfiore, bruciore di stomaco)
- disturbo da reflusso acido
- sindrome sicca (tra cui secchezza degli occhi e della bocca)
- prurito
- eruzione cutanea pruriginosa
- lividi
- infiammazione della pelle (come eczema)
- rottura delle unghie delle dita della mano e del piede
- aumento della sudorazione
- perdita di capelli
- insorgenza o peggioramento della psoriasi
- spasmi muscolari
- sangue nelle urine
- problemi renali
- dolore al petto
- edema (accumulo di liquidi)
- febbre
- riduzione delle piastrine nel sangue che aumenta il rischio di sanguinamento o di lividi
- compromissione della guarigione delle ferite

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

- infezioni opportunistiche (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)
- tumore
- tumore del sistema linfatico
- melanoma
- disordini del sistema immunitario che possono colpire polmoni, pelle e linfonodi (che si presentano più comunemente come sarcoidosi)
- vasculite (infiammazione dei vasi sanguigni)
- tremore (agitazione)
- neuropatia (disturbo del sistema nervoso)
- ictus
- perdita dell' udito, ronzio
- sensazione di battito cardiaco irregolare come palpitazioni

- problemi al cuore che possono causare respiro corto o gonfiore a livello delle caviglie
- attacco di cuore
- una sacca nella parete di un'arteria principale, infiammazione e coagulo in una vena, ostruzione di un vaso sanguigno
- malattia polmonare che provoca respiro corto (inclusa infiammazione)
- embolia polmonare (occlusione di una arteria del polmone)
- versamento pleurico (accumulo anomalo di liquido nello spazio pleurico)
- infiammazione del pancreas che causa forti dolori all'addome ed alla schiena
- difficoltà nella deglutizione
- edema facciale (gonfiore del viso)
- infiammazione della cistifellea, calcoli alla cistifellea
- fegato grasso
- sudorazione notturna
- cicatrice
- anormale catabolismo muscolare
- lupus eritematoso sistemico (tra cui infiammazione della pelle, del cuore, del polmone, delle articolazioni e di altri organi)
- sonno interrotto
- impotenza
- infiammazioni

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- 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 che può causare debolezza muscolare, sensazioni anormali, formicolio alle braccia ed alla parte superiore del corpo)
- arresto cardiaco
- fibrosi polmonare (cicatrici del polmone)
- perforazione intestinale (foro nell'intestino)
- epatite
- 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 (i sintomi precoci includono malessere, febbre, mal di testa ed eruzione cutanea)
- edema facciale (gonfiore del viso) associato a reazioni allergiche
- eritema multiforme (eruzione cutanea infiammatoria)
- sindrome simile al lupus
- angioedema (gonfiore localizzato della pelle)
- reazione cutanea lichenoide (eruzione cutanea rosso-violacea pruriginosa)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- linfoma epato-splenico a cellule T (un raro tumore del sangue che spesso risulta fatale)
- carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- sarcoma di Kaposi, un raro tumore associato all'infezione da herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi appare più comunemente come lesioni viola sulla pelle.
- insufficienza epatica
- peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (che si manifesta come eruzione cutanea

accompagnata da debolezza muscolare)
- aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti l'aumento di peso è stato lieve)

Alcuni degli effetti indesiderati osservati con Yuflyma possono essere asintomatici e possono essere individuati solo attraverso gli esami del sangue. Questi includono:

Molto comuni (possono interessare 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 interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento della conta dei globuli bianchi
- riduzione delle piastrine nel sangue
- aumento dell'acido urico nel sangue
- alterazione del sodio nel sangue
- riduzione del calcio nel sangue
- riduzione del fosfato nel sangue
- aumento dello zucchero nel sangue
- aumento della lattato deidrogenasi nel sangue
- presenza di autoanticorpi nel sangue
- riduzione del potassio nel sangue

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

- livelli elevati di bilirubina (esame del sangue relativo al fegato)

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al pediatra o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yuflyma

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/imballaggio esterno dopo la scritta Scad.

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 Yuflyma può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo massimo di 31 giorni; assicurarsi di proteggere il medicinale dalla luce. Una volta che viene rimossa dal frigorifero per essere conservata a temperatura ambiente, la siringa **deve essere usata entro 31 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. 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 Yuflyma

Il principio attivo è adalimumab.
Gli altri componenti sono acido acetico, acetato di sodio triidrato, glicina, polisorbato 80, e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Yuflyma siringa pre-riempita e contenuto della confezione

Yuflyma 20 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita è fornita come soluzione sterile di 20 mg di adalimumab disciolti in 0,2 mL di soluzione.

Yuflyma siringa pre-riempita è composta da una soluzione di adalimumab contenuta in una siringa di vetro.
La confezione da 1 siringa preriempita viene fornita con 2 tamponi imbevuti di alcol (1 di riserva).
La confezione da 2 siringhe pre-riempite è fornita con 2 tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Germania

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles
06410, Biot
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Germania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .

Altre fonti d'informazioni

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

7. Istruzioni per l'uso

- Le seguenti istruzioni spiegano come effettuare al bambino l'iniezione sottocutanea di Yuflyma utilizzando la siringa pre-riempita. Prima di tutto legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo.
- Riceverà istruzioni dal medico, dall'infermiere o dal farmacista sulla tecnica di somministrazione dell'iniezione.
- **Non** proceda all'iniezione sul bambino finché non è sicuro di aver capito come preparare ed eseguire l'iniezione.
- Dopo adeguate istruzioni l'iniezione può essere eseguita dal bambino o da un'altra persona quale, ad esempio, un familiare o un amico.
- Usi ciascuna siringa pre-riempita esclusivamente per una sola iniezione.

Yuflyma Siringa pre-riempita

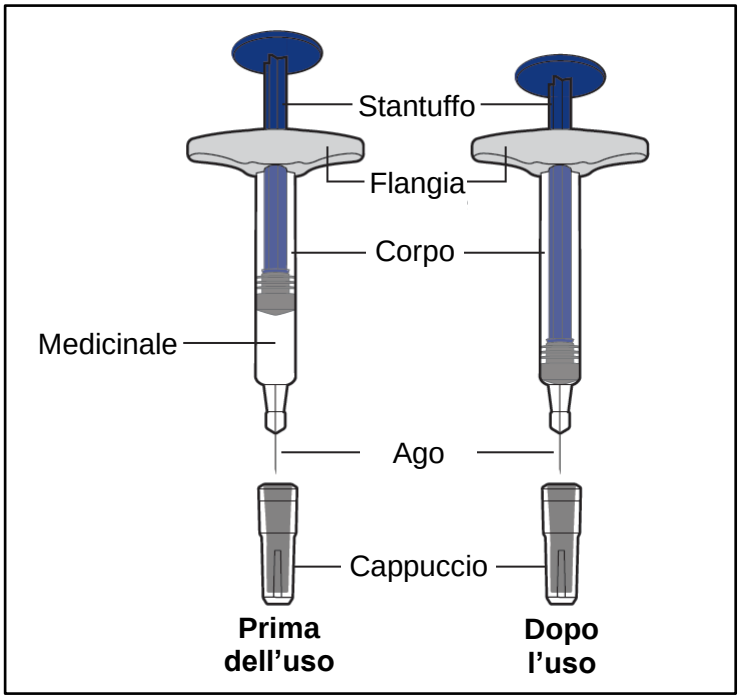


Figura A

Non usi la siringa pre-riempita se:

- è incrinata o danneggiata.
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

Rimuova il tappo dell'ago solo immediatamente prima dell'iniezione. Tenga Yuflyma fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

1. Prepari i materiali per l'iniezione

a. Prepari una superficie piana pulita, ad esempio un tavolo o ripiano, in un luogo ben illuminato.
b. Rimuova 1 siringa pre-riempita dalla scatola conservata in frigorifero.
- Quando rimuove la siringa pre-riempita dalla scatola la tenga per il corpo. **Non** tocchi l'asta dello stantuffo e il cappuccio.

c. Si assicuri di avere i seguenti materiali:
- Siringa pre-riempita
- tampone imbevuto di alcol

Non compreso nella scatola:
- batuffolo di cotone idrofilo o garza
- cerotto adesivo
- contenitore per smaltimento di materiale tagliente

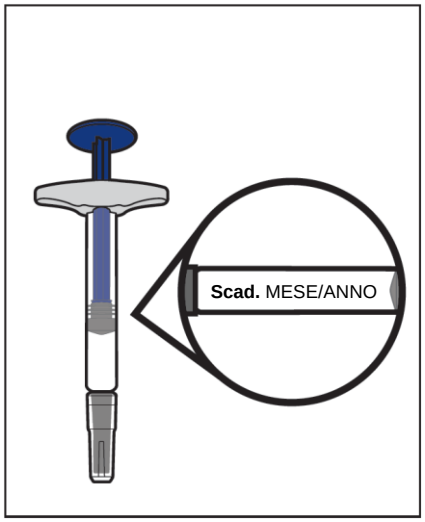


Figura B

2. Ispezioni la siringa pre-riempita

a. Si assicuri di avere il medicinale (Yuflyma) e il dosaggio corretti.
b. Guardi la siringa pre-riempita e si accerti che non sia incrinata o danneggiata.
c. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa pre-riempita.

Non usi la siringa pre-riempita se:
- è incrinata o danneggiata
- è stata superata la data di scadenza.
- è caduta su una superficie dura.

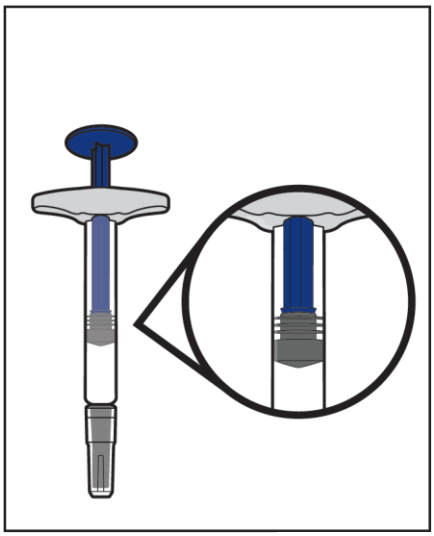


Figura C

3. Ispezioni il farmaco

a. Guardi il farmaco per confermare che il liquido sia limpido, da incolore a marrone chiaro e privo di particelle.

- **Non** usi la siringa pre-riempita se il liquido è: di colore alterato (giallo o marrone scuro), torbido o contiene particelle.

- Potrebbe vedere bolle d'aria nel liquido. Questo è normale.

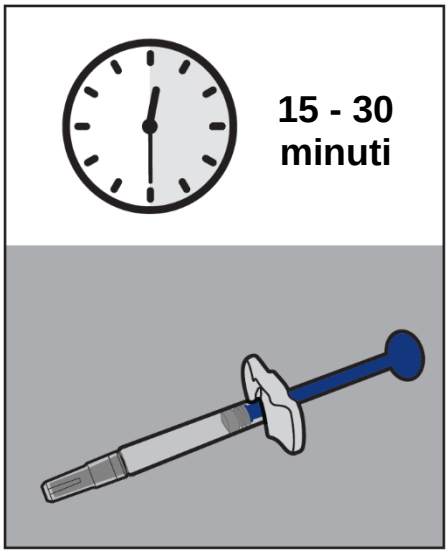


Figura D

4. Attenda 15-30 minuti

a. Lasci la siringa pre-riempita a temperatura ambiente per 15-30 minuti in modo che si possa scaldare.

- **Non** riscaldi la siringa pre-riempita utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

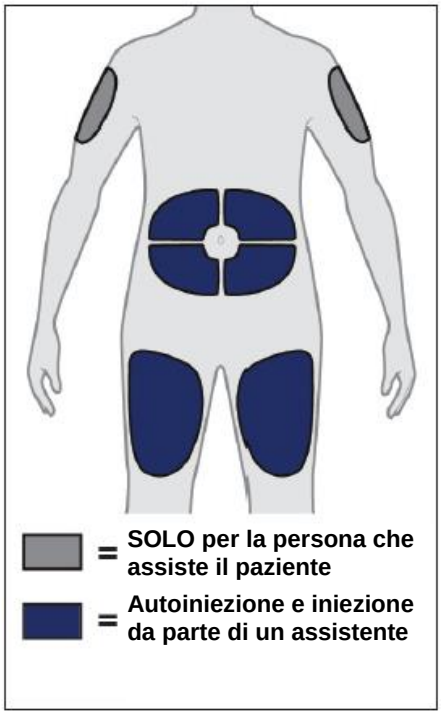


Figura E

5. Scelga un sito d'iniezione appropriato

a. Può eseguire l'iniezione:
- nella parte anteriore della coscia
- nell'addome, ad eccezione dell'area di 5 cm intorno all'ombelico
- nella zona esterna della parte superiore del braccio (SOLO se Lei è una persona che assiste il paziente).

- **Non** esegua l'iniezione in aree cutanee entro 5 cm dal Suo ombelico o in un'area arrossata, dura, dolorante, danneggiata, livida, o che presenta cicatrici.
- Se suo figlio ha la psoriasi, **non** esegua l'iniezione su nessuna macchia in rilievo, ispessita, arrossata o squamosa né su nessuna lesione cutanea.
- **Non** esegua l'iniezione attraverso gli indumenti.

b. Esegua una rotazione del sito d'iniezione ogni volta che somministra un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere ad almeno 3 cm di distanza dal sito d'iniezione utilizzato in precedenza.

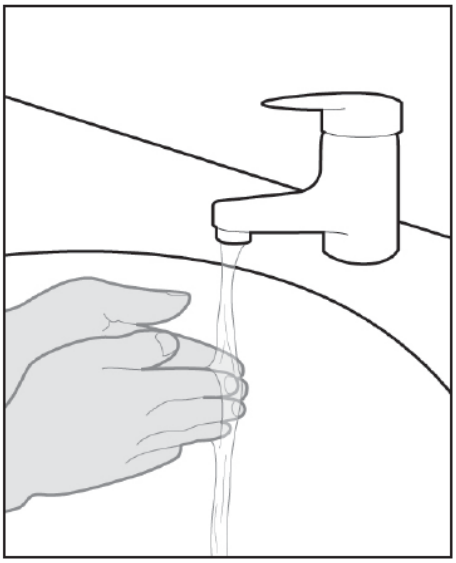


Figura F

6. Si lavi le mani.

a. Si lavi le mani con acqua e sapone e le asciughi accuratamente.

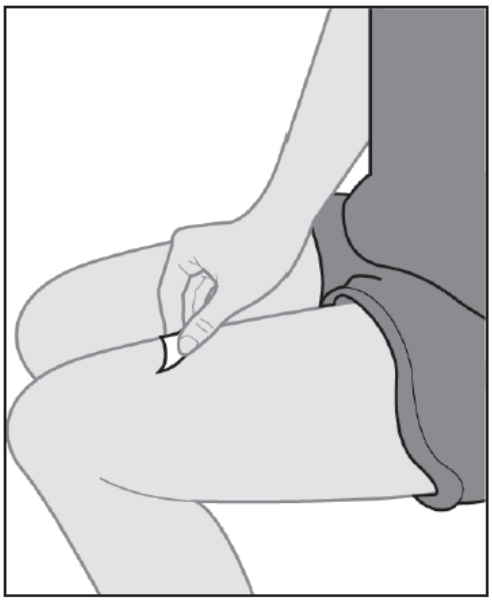


Figura G

7. Pulisca il sito d'iniezione

a. Pulisca il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcol eseguendo un movimento circolare.
b. Lasci asciugare la pelle prima dell'iniezione.

- **Non** soffi sul sito d'iniezione né lo tocchi nuovamente prima di eseguire l'iniezione.

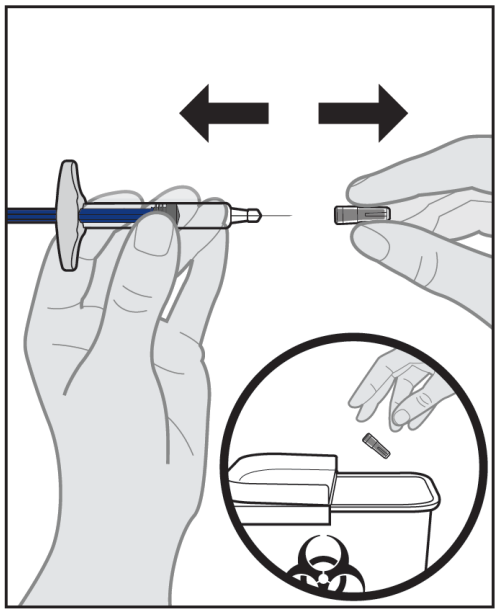


Figura H

8. Rimuova il cappuccio

a. Rimuova il cappuccio tenendo il corpo della siringa pre-riempita con una mano. Tiri delicatamente il cappuccio con l'altra mano.

- **Non** tiri mai indietro lo stantuffo
- **Non** rimuova il cappuccio fino a quando non è pronto per effettuare l'iniezione
- **Non** tocchi l'ago. Ciò potrebbe comportare una lesione da puntura da ago.
- **Non** riposizioni il cappuccio sulla siringa pre-riempita. Smaltisca immediatamente il cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.
- È normale vedere fuoriuscire alcune gocce di liquido dall'ago.

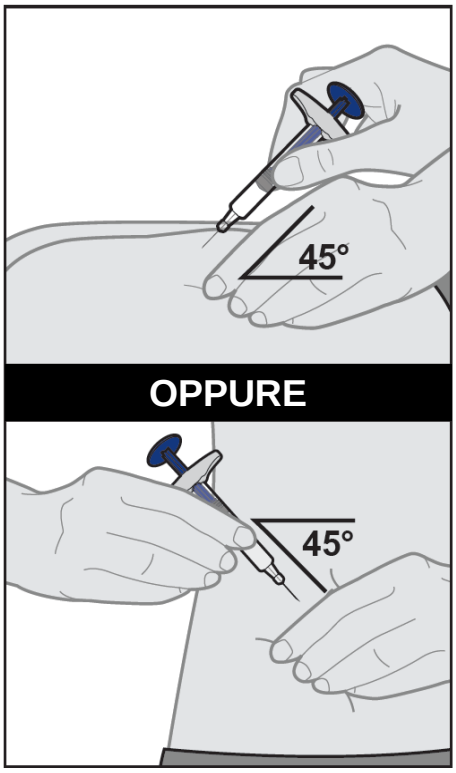


Figura I

9. Inserisca la siringa pre-riempita nel sito d'iniezione

a. Con una mano stringa delicatamente la pelle per creare una piega nel sito d'iniezione.

b. Tenendo la siringa pre-riempita dal corpo, inserisca l'ago completamente nella piega della pelle con un'angolatura di 45 gradi con un movimento rapido, come quando si lancia una freccetta.

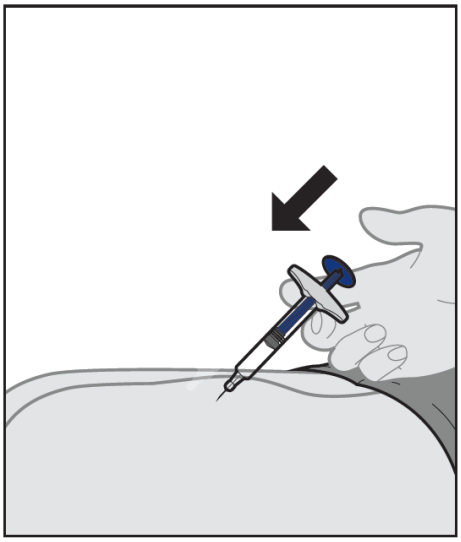


Figura J

10. Esegua l’iniezione

a. Una volta inserito l'ago, lasci andare la pelle pizzicata.
b. Spinga lentamente e completamente lo stantuffo verso il basso fino ad iniettare tutto il liquido e a svuotare la siringa.

- **Non** cambi la posizione della siringa pre-riempita una volta iniziata l’iniezione.

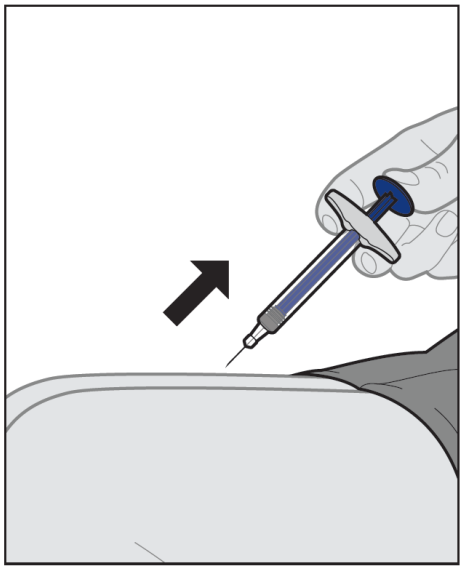


Figura K

11. Rimuova la siringa pre-riempita dal sito d’iniezione e si occupi del sito d’iniezione

a. Una volta svuotata la siringa pre-riempita, la rimuova dalla pelle con la stessa angolazione con cui l’ha inserita.
b. Medichi il sito d’iniezione premendo delicatamente su di esso, senza strofinare, un batuffolo di cotone idrofilo o una garza e, se necessario, applichi un cerotto. Può verificarsi un sanguinamento.

- **Non** riutilizzi la siringa pre-riempita.
- **Non** tocchi l'ago e non lo copra col cappuccio.
- **Non** strofini il sito d’iniezione.

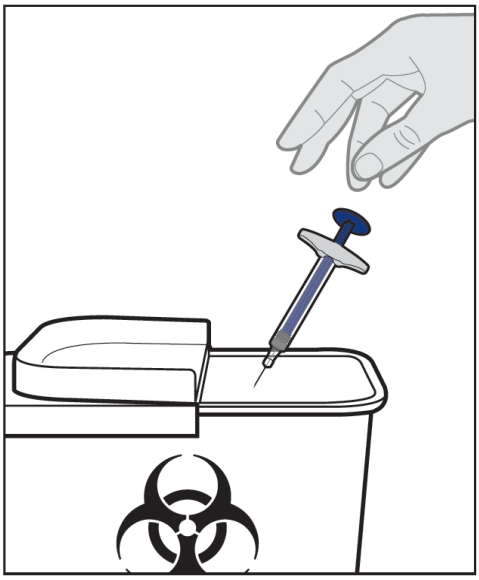


Figura L

12. Smaltisca la siringa pre-riempita

- **Non** riposizioni il cappuccio sulla siringa pre-riempita.
  - **a.** Getti via la siringa pre-riempita usata in un contenitore speciale per lo smaltimento di oggetti taglienti, come da istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere.
  - **b.** Il tampone imbevuto di alcol e l'imballaggio possono essere messi nei rifiuti domestici.
- Tenga sempre le siringa pre-riempita e il contenitore speciale per rifiuti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.