



## **SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELL'UVEITE NON INFETTIVA INTERMEDIA, POSTERIORE E PANUVEITE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA DI ADALIMUMAB**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana – marzo 2019

Gentile Sig./Sig.ra,

Lei è affetto/a in

- occhio destro
- occhio sinistro
- entrambi gli occhi

da una malattia dell'occhio denominata uveite, cioè un'inflammatione che coinvolge in parte o nella sua interezza la tunica media vascolare dell'occhio e che può essere associata a malattie che interessano altre parti del corpo umano, spesso di origine autoimmune.

In base ai criteri definiti dall'International Uveitis Study Group, le uveiti si distinguono in base alla localizzazione anatomica in:

- anteriori: le più frequenti, con inflammatione localizzata nella parte anteriore dell'occhio, in particolare camera anteriore, iride e corpo ciliare.
- intermedie: in cui si verificano alterazioni del corpo vitreo e/o inflammatione dei vasi retinici periferici.
- posteriori: in cui l'inflammatione riguarda la retina e/o la coroide (coroiditi focali, multifocali o diffuse, retinocoroiditi, retiniti, neuroretiniti).
- panuveiti: in cui l'inflammatione interessa tutti i compartimenti oculari.

A seconda della causa, l'uveite può essere infettiva oppure non infettiva.

Nel suo caso, l'uveite è non infettiva:

- intermedia
- posteriore
- panuveite

Attualmente i farmaci comunemente utilizzati per il trattamento delle uveiti sono immunosoppressori; esistono diverse categorie di farmaci immunosoppressori impiegati per il trattamento delle uveiti, sia per via locale sia per via generale.

Tra questi, si annoverano i corticosteroidi (come il prednisone, il metilprednisolone, il prednisolone, il triamcinolone e il desametasone), gli antimetaboliti (come il metotrexato, l'azatioprina e il micofenolato mofetile), gli inibitori della calcineurina (come la ciclosporina), gli agenti alchilanti (come la ciclofosfamida) e infine i cosiddetti "farmaci biologici", come l'infliximab e l'adalimumab, ovvero anticorpi monoclonali progettati sulla base delle conoscenze molecolari del sistema immunitario.

Il trattamento che Le viene proposto è l'iniezione sottocutanea di un farmaco biologico inibitore del Fattore di Necrosi Tumorale alfa (TNF $\alpha$ ), denominato Adalimumab; si tratta di un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, cioè composto solo da sequenze proteiche umane, che



forma legami ad alta affinità e specificità con il TNF $\alpha$ , una citochina proinfiammatoria coinvolta nella risposta immunitaria contro le malattie.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Adalimumab riporta come indicazioni terapeutiche 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.

Adalimumab ha un profilo di sicurezza ben definito e noto, basato su oltre 15 anni di esperienza maturata nelle sperimentazioni cliniche ed oltre 10 anni di sorveglianza post-commercializzazione.

Vi è un'esperienza limitata nell'inizio del trattamento con Adalimumab in monoterapia. Il trattamento con Adalimumab può essere iniziato in combinazione con corticosteroidi e/o con altri agenti immunomodulatori non biologici. I corticosteroidi concomitanti possono essere ridotti in accordo con la pratica clinica a partire da due settimane dopo l'inizio del trattamento con Adalimumab.

Si raccomanda che i benefici e i rischi del trattamento continuato a lungo termine siano valutati su base annua.

L'anti-TNF Adalimumab ha ottenuto da AIFA la rimborsabilità nel 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.

**Questa scheda contiene le informazioni sul trattamento che Le viene proposto, sui risultati e sui rischi. Lei dovrà leggerla attentamente prima di sottoscrivere il richiesto consenso al trattamento.**

Una copia integrale di questo documento Le viene consegnata nella data riportata in calce, come attestato dalla Sua firma che Lei riconosce autografa, per consentirle di analizzarlo e comprenderlo in ogni sua parte prima di firmare l'Atto di Consenso.

Se Lei ha qualche domanda riguardo i rischi o le complicanze della terapia proposta o qualunque quesito inerente la terapia stessa, chieda ulteriori chiarimenti prima di firmare l'Atto di Consenso.

La dose raccomandata di Adalimumab 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.

*Riceverà istruzioni dal Suo medico oculista sulla tecnica dell'auto-somministrazione e sulla quantità da somministrare. Dopo adeguate istruzioni, l'iniezione può essere eseguita autonomamente da Lei o da suoi caregivers.*

*Scelga una zona sull'addome, sulla coscia o sul deltoide in cui la pelle non sia arrossata, non sia indurita e non presenti ematomi; non usi lo stesso sito che è stato utilizzato per l'ultima iniezione. La nuova iniezione deve essere somministrata ad almeno 3 cm dal sito dell'ultima iniezione. Per ridurre la possibilità di contrarre infezioni, strofini la sede di iniezione con tampone imbevuto di alcool. Dopo adeguata disinfezione della zona di iniezione, con la mano libera prenda delicatamente la zona già strofinata con l'alcool e la mantenga ferma. Con l'altra mano, impugnare la siringa formando un angolo di 45° rispetto al punto di iniezione. Con un movimento deciso e*



*rapido, spinga tutto l'ago nella pelle. Spinga lo stantuffo per iniettare il medicinale fino a svuotare la siringa. Quando la siringa è vuota, rimuova l'ago dalla pelle, tirandolo via con la stessa angolazione di quando è stato inserito. Con un pezzo di garza, eserciti pressione sulla sede di iniezione per 10 secondi. Si potrebbe verificare un piccolo sanguinamento. Non massaggi la sede di iniezione. Se lo desidera, applichi un cerotto.*

*Nel sito di iniezione può verificarsi una reazione eritematosa e/o un pomfo pruriginoso, generalmente auto-limitantesi. Negli studi clinici registrativi controllati, il 14% dei pazienti trattati con Adalimumab ha manifestato reazioni nel sito d'iniezione (eritema e/o prurito, emorragia, dolore o edema), contro l'8% dei pazienti trattati con placebo o con controllo attivo. Le reazioni nel sito d'iniezione non hanno richiesto generalmente la sospensione del farmaco.*

## **Sicurezza ed efficacia del trattamento con Adalimumab**

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 (VISUAL I e II). I pazienti hanno ricevuto placebo o Adalimumab a una dose iniziale di 80 mg seguita, a distanza di una settimana, da una dose di 40 mg somministrata successivamente a settimane alterne. Erano consentite dosi stabili concomitanti di un immunosoppressore non biologico.

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

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

## **Risposta clinica**

I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato la riduzione statisticamente significativa del rischio di fallimento del trattamento nei pazienti trattati con Adalimumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. Entrambi gli studi hanno dimostrato un effetto precoce e prolungato di Adalimumab sul tasso di fallimento del trattamento rispetto al placebo.

Nello Studio VISUAL I sono state osservate differenze statisticamente significative a favore di Adalimumab rispetto al placebo per ogni componente del tempo di fallimento del trattamento. Nello Studio VISUAL II sono state osservate differenze statisticamente significative solo per l'acuità visiva, mentre gli altri componenti erano comunque numericamente a favore di 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 VISUAL I e per la visione generale e la salute mentale nello Studio VISUAL II. Gli effetti legati alla visione non erano numericamente a favore di Adalimumab per la visione del colore nello Studio VISUAL I e per la visione del colore, la visione periferica e la visione da vicino nello Studio VISUAL II.

I pazienti dei precedenti studi sono quindi confluiti nello studio prospettico, VISUAL III, il cui scopo è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento con Adalimumab nei pazienti con uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite che hanno completato lo studio VISUAL I e VISUAL II senza fallimento terapeutico (definiti come pazienti con uveite inattiva) o con un fallimento del trattamento a lungo termine (definiti come pazienti con uveite attiva).

Nei pazienti con uveite non-infettiva intermedia, posteriore e panuveite che hanno ricevuto Adalimumab (40 mg a settimane alterne), la malattia è stata controllata con un dosaggio corticosteroidico minimo.

Circa due terzi dei pazienti che erano entrati nello studio VISUAL III con uveite attiva hanno raggiunto uno stato di quiete alla settimana n° 78, con una dose sostanzialmente ridotta di steroide impiegato per l'uveite. Inoltre, la BCVA media è migliorata nel tempo nei pazienti con uveite attiva.

Circa tre quarti dei pazienti che erano entrati nello studio VISUAL III con uveite inattiva hanno mantenuto lo stato di quiete clinica alla settimana n°78, con il 93% di questi pazienti che ha raggiunto la quiescenza senza l'uso di corticosteroidi; la maggior parte dei pazienti ha mantenuto una BCVA stabile durante tutto il follow-up.

La maggior parte dei pazienti non evidenziava lesioni infiammatorie attive e presentava il segmento anteriore e posteriore in quiete durante tutte le 78 settimane di trattamento indipendentemente dallo stato iniziale di attività o inattività della malattia all'ingresso dello studio VISUAL III.

Il profilo di sicurezza è stato coerente con il noto profilo di Adalimumab rilevato negli studi precedenti. Questi dati suggeriscono che Adalimumab rappresenta un'opzione terapeutica nel trattamento dell'uveite non infettiva quando è interessato il segmento posteriore dell'occhio (uveite posteriore e panuveite), nei pazienti adulti con risposta inadeguata ad una terapia sistemica con steroide (si definisce risposta inadeguata alla terapia sistemica con steroide la necessità di dosi di mantenimento > 10 mg di prednisone o equivalente), in presenza di malattia attiva (definita come persistenza dello stato infiammatorio), risposta inadeguata, intolleranza o controindicazione ai farmaci immunosoppressori in aggiunta ai corticosteroidi sistemici oppure in presenza di una malattia sistemica o del coinvolgimento di entrambi gli occhi o di un solo occhio, con un grave stato infiammatorio oculare.



L'uso di Adalimumab nelle forme di uveite intermedia dovrà essere valutato caso per caso dopo gli approfondimenti diagnostici necessari. In particolare dovranno essere escluse le diagnosi di sclerosi multipla ed uveite di Fuchs.

## **Controindicazioni al trattamento con Adalimumab**

Controindicazioni all'utilizzo di Adalimumab sono rappresentate da ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, tubercolosi attiva o altre gravi infezioni (come sepsi e infezioni opportunistiche), portatori cronici di HBV, pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico, pregresse o di recente insorgenza, insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV NYHA).

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

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

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

### **Gravi infezioni**

Sono stati riportati casi di infezioni gravi, inclusa sepsi, causata da batteri, micobatteri, funghi invasivi, parassiti, virus o altre infezioni opportunistiche, quali listeriosi, legionellosi e pneumocistosi in pazienti trattati con Adalimumab. Altre infezioni gravi osservate nel corso di studi clinici includono polmonite, pielonefrite, artrite settica e setticemia. Sono stati riportati casi di ospedalizzazione o di eventi fatali associati alle infezioni.

### **Tubercolosi**

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

Prima di iniziare la terapia con Adalimumab, tutti i pazienti devono essere esaminati per valutare la presenza di tubercolosi attiva o inattiva ("latente"). Tale valutazione deve includere un'anamnesi



clinica dettagliata dei pazienti con una storia pregressa di tubercolosi o eventuali contatti con persone affette da tubercolosi attiva, e con precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. Devono essere eseguiti appropriati esami di screening (ovvero il test cutaneo alla tubercolina e la radiografia toracica) in tutti i pazienti (possono essere seguite le linee guida locali). Si raccomanda che l'esecuzione e i risultati di tali test vengano registrati nella scheda di allerta del paziente. I medici 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 Adalimumab non deve essere iniziata.

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

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 Adalimumab 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 Adalimumab 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 Adalimumab, 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 Adalimumab. La diagnosi e la somministrazione di terapia antifungina empirica in questi pazienti dovrebbero essere effettuate consultando un medico specializzato nella cura di pazienti con infezioni fungine invasive.

### **Riattivazione dell'Epatite B**

In pazienti portatori cronici del virus dell'epatite B sottoposti a trattamento con antagonisti del TNF incluso Adalimumab, si è verificata una riattivazione dell'epatite B (ad es. antigene di superficie



positivo). Alcuni casi hanno avuto un esito fatale. Prima di iniziare il trattamento con Adalimumab, 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 Adalimumab 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 Adalimumab 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 associati, 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, tra cui la sclerosi multipla, la neurite ottica e le malattie demielinizzanti periferiche, compresa la sindrome di Guillain-Barrè. Deve essere usata cautela nell'uso di Adalimumab in quei pazienti con patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale o periferico, pregresse o di recente insorgenza; l'interruzione di Adalimumab deve essere presa in considerazione nel caso in cui si sviluppi una qualsiasi di queste patologie. Sussiste una nota associazione tra l'uveite intermedia e le patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale. La valutazione neurologica deve essere effettuata sui pazienti con uveite intermedia non infettiva prima di iniziare la terapia con Adalimumab 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 Adalimumab 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 riceventi un anti-TNF rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, i casi sono stati rari. In studi postmarketing, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista-TNF. C'è un maggiore aumento del rischio di sviluppare linfomi e leucemia per i pazienti con artrite reumatoide gravemente attiva e di lunga durata, una patologia



infiammatoria che complica la valutazione del rischio. Con le attuali conoscenze, non è possibile escludere lo sviluppo di linfomi, leucemia e altre neoplasie in pazienti trattati con farmaci anti-TNF.

Casi di tumori, alcuni fatali, sono stati riportati in bambini, adolescenti e adulti di giovane età (fino all'età di 22 anni) trattati con agenti antagonisti del TNF (inizio della terapia  $\leq 18$  anni), compreso l'adalimumab, negli studi postmarketing.

Circa metà dei casi sono stati linfomi. Gli altri casi hanno rappresentato una molteplicità di differenti tumori e hanno incluso rari tumori solitamente associati con immunosoppressione.

Non può essere escluso un rischio per lo sviluppo di tumori in bambini ed adolescenti trattati con antagonisti del TNF.

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

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

Prima e durante il trattamento con Adalimumab, 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.

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

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





## **Reazioni a carico del sistema emopoietico**

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

## **Vaccinazioni**

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

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

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

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

## **Processi autoimmuni**

Adalimumab è stato il primo anticorpo monoclonale anti-TNF completamente umano ed il primo ad essere approvato dalla FDA nel 2002.

Gli anticorpi monoclonali completamente umani hanno rappresentato una reale sfida per i processi produttivi. Gli anticorpi murini sono di facile produzione, ma presentano dei limiti per quanto riguarda la sicurezza del loro impiego e la riduzione di efficacia, dovuta all'immunogenicità generata dalle sequenze proteiche murino-derivate.

L'origine umana al 100% di Adalimumab minimizza il rischio di reazioni immunoallergiche rispetto ad altri biologici.



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

### **Somministrazione concomitante di farmaci biologici o antagonisti del TNF**

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

La somministrazione concomitante di adalimumab con altri farmaci antireumatici modificanti la malattia (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.

### **Uso di Adalimumab in gravidanza, allattamento ed età pediatrica**

Le donne in età fertile devono ricorrere ad 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 Adalimumab. Per Adalimumab sono disponibili dati clinici limitati su gravidanze esposte. In uno studio di tossicologia dello sviluppo condotto su scimmie, non è stata riscontrata tossicità nella madre, né embriotossicità o teratogenicità. Non sono disponibili dati preclinici sulla tossicità postnatale di adalimumab.

A causa dell'inibizione del TNF $\alpha$ , la somministrazione di Adalimumab durante la gravidanza potrebbe interferire con la normale risposta immunitaria del neonato. La somministrazione di Adalimumab non è, pertanto, consigliata in gravidanza. Adalimumab può attraversare la placenta e raggiungere il siero dei bambini nati da madri trattate con Adalimumab durante la gravidanza. Di conseguenza, questi bambini sono soggetti ad un maggior rischio di infezione. La somministrazione di vaccini vivi a bambini esposti ad Adalimumab nell'utero non è raccomandata per 5 mesi dall'ultima somministrazione di Adalimumab alla madre durante la gravidanza.

Non è noto se Adalimumab sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione. Comunque, poiché le immunoglobuline umane sono escluse nel latte, le donne non devono allattare al seno per almeno cinque mesi dopo l'ultimo trattamento con Adalimumab.

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

Adalimumab 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. La dose raccomandata di Adalimumab nei pazienti pediatrici è basata sul peso corporeo. Nell'uveite pediatrica non c'è esperienza nel trattamento con Adalimumab senza terapia concomitante con metotressato. Quando si inizia la terapia con Adalimumab, è possibile somministrare una dose di carico da 40 mg per i pazienti con peso < 30 gg o 80 mg per i pazienti con peso >30 kg una settimana prima dell'inizio della terapia di mantenimento.



Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Firma leggibile \_\_\_\_\_

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

\_\_\_\_\_

Firma leggibile (medico) \_\_\_\_\_

Dopo il documento d'informazione, deve essere allegato l'Atto di Consenso che diviene parte integrante del processo di informazione e consenso.



## ATTO DI CONSENSO

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Primo Aggiornamento – Ottobre 2007

Secondo Aggiornamento – Maggio 2008

Terzo Aggiornamento – Novembre 2009

Quarto Aggiornamento – Novembre 2014

Il sottoscritto Sig. \_\_\_\_\_

CF: \_\_\_\_\_

Affetto da \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ nell'occhio \_\_\_\_\_

### dichiara in piena coscienza

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è eseguito l'intervento cui ora acconsente, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto d'informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento di \_\_\_\_\_
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sull'evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche e di condividere i possibili vantaggi e i rischi o svantaggi derivanti dal trattamento
- di aver ricevuto dal responsabile del trattamento altri chiarimenti sui seguenti punti:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di aver ricevuto le informazioni in data \_\_\_\_\_ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

**rilascia il consenso all'intervento di** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ in occhio \_\_\_\_\_



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1969 a difesa della vista



### e autorizza l'equipe chirurgica

- all'eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche al trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- a eseguire tutte le altre terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento
- a eseguire durante l'intervento tutte le variazioni necessarie, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_

Firma leggibile di chi riceve il presente documento \_\_\_\_\_